

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ «РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ МИКРОСКОПИИ, ЕГО ОБЛАЧНОГО ФУНКЦИОНАЛА, ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСА ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ АНАЛИЗОВ БИОМАТЕРИАЛОВ (МЕКОС-ЦЗ)»

В.С. Медовый, ген. дир. ЗАО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)», д-р техн. наук

А.М. Пятницкий, вед. спец. ЗАО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)», канд. физ.-мат. наук

Б.З. Соколинский, вед. спец. ЗАО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)», канд. мед. наук

Предлагаемый проект является прикладной научно-исследовательской работой в области разработки медицинского лабораторного оборудования. Актуальность исследования связана с неполным использованием диагностического потенциала в современных методиках группы незаменимых массовых микроскопических анализов биоматериалов и возможностью полного раскрытия этого потенциала при применении предлагаемых автоматизированных методик. Полученное увеличение чувствительности указанных анализов позволит значительно улучшить диагностику широкой группы гематологических, инфекционных, онкологических, паразитологических и иных заболеваний.

Ключевые слова: микроскопия, распознавание образов медицинских биоматериалов, лабораторная робототехника, автоматические анализаторы биоматериалов, телемедицина, медицинская информатика.

Целью исследования является создание автоматизированного комплекса микроскопического анализа (АКМА), модернизирующего современные ручные методики анализа, в 2–4 раза увеличивающего чувствительность анализа за счет увеличения объема исследуемого материала, его более полного и объективного анализа, более эффективного использования высококвалифицированного персонала.

Решаемыми задачами исследования являются разработки:

- методов распознавания медицинских цитологических образов;
- технологии самообучения и испытаний с использованием цифровых моделей биоматериалов (внешней среды методики);
- технических средств создания образа исследуемого образца;
- информационных аспектов специализированных телемедицинских средств удаленного доступа;
- облачного аналитического функционала АКМА.

Объектом исследования являются методы распознавания образов, искусственного интеллекта, математической статистики, технические средства роботизации микроскопии, свойства группы типов биоматериалов и их объектов медицинского диагностического анализа, информационные аспекты создания телемедицинских сетей лабораторной диагностики, облачные технологии.

Субъектом исследования является врач, выполняющий медицинские микроскопические анализы.

История, современное состояние, место и роль исследований и разработок проекта. Идеи разработки АКМА возникли более 50 лет назад, первые АКМА производства фирм США, Японии, Германии появились в 1980-е гг., но были вытеснены проточными гемоанализаторами из-за низкой надежности и невысокой скорости. Второе поколение АКМА появилось на медицинском рынке в середине 2000-х гг. (Cellavision, Швеция, МЕКОС-Ц2, Россия и ряд других). Второе поколение АКМА, благодаря гораздо более эффективной аппаратной и программной реализации, в настоящее время завоевало небольшую часть рынка меди-

цинского лабораторного оборудования и постепенно увеличивает свою долю. Вместе с тем оно еще в неполной мере способно реализовать потенциал автоматизируемых методик анализа. Третье поколение АКМА, к которому можно отнести проект МЕКОС-ЦЗ, благодаря привлечению новых идей и технологий способно в полной мере реализовать диагностические возможности весьма важной для практики группы анализов морфологии биоматериалов.

Основными исходными данными для проведения исследований являются: опыт разработки и применения, достигнутые технические и эксплуатационные характеристики выпускаемого в настоящее время ЗАО «МЕКОС» АКМА МЕКОС-Ц2, а также его зарубежных аналогов.

Областями возможного применения результатов проекта МЕКОС-ЦЗ являются: клиническая лабораторная диагностика, ветеринария, научные исследования сложной морфологии цитологических объектов. Проект МЕКОС-ЦЗ позволяет внедрить национальную систему поддержки группы базовых лабораторных анализов нового поколения, значительно улучшить в масштабах страны диагностику широкой группы заболеваний, создать конкурентоспособный инновационный продукт на российском и зарубежном рынках.

Вероятный ожидаемый эффект разработки: создание в рамках проекта МЕКОС-ЦЗ не имеющего близких аналогов полномасштабного анализатора, биоматериалов микроскопического класса и прототипа национальной системы поддержки группы базовых медицинских анализов.

Анализ тенденций научно-технического и технологического развития в рамках предлагаемой темы исследований. Данная тема соответствует мировым тенденциям роботизации и информатизации деятельности врача, объективизации принимаемых решений, замены субъективных качественных критериев научно обоснованными количественными эквивалентами, применения цифровых моделей анализируемых биоматериалов, внедрения телемедицины и Интернета в лабораторную практику.

Анализ цитологических объектов со сложной морфологией является незаменимым источником диагностической информации широкого круга заболеваний [12] (инфекции, онкология, гематология и др.). Если анализ цитологических объектов с относительно простой морфологией в настоящее время успешно автоматизирован (н-р, в проточных гемоанализаторах), то основной объем анализов морфологически сложных объектов выполняется визуально под микроскопом опытными врачами. Визуальный анализ трудоемок, субъективен, почти не поддается контролю качества, врачей необходимой квалификации недостаточно. В рутинной практике невозможно собирать достаточно представительные выборки клеток для анализа, что ограничивает чувствительность методики. В последнем десятилетии появились первые эффективные автоматизированные (роботизированные) комплексы микроскопического анализа (АКМА), заменившие глаза и руки врача на трудоемких этапах сбора выборок объектов анализа и их предварительной сортировки (рис. 1).



Рис. 1. Комплексы автоматизированной микроскопии для анализов мазков крови МЕКОС-Ц2 (МЕКОС, Россия, слева) и DM96 (Cellavision, Швеция, справа)

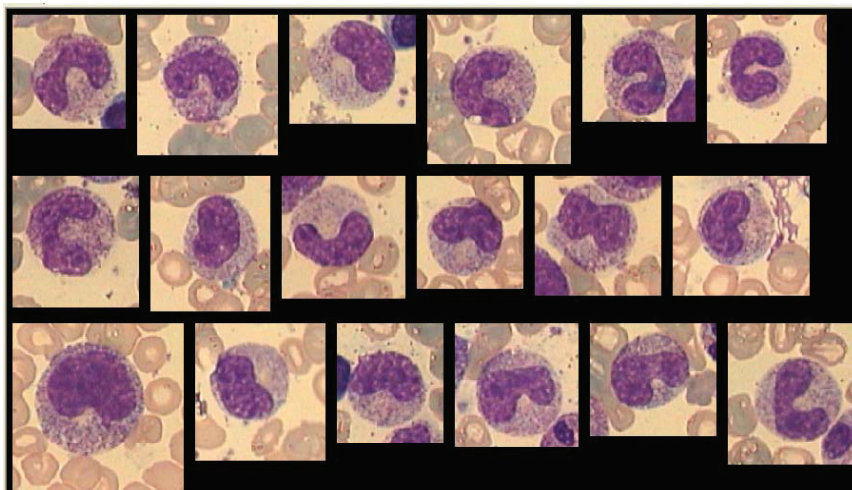


Рис. 2. Просмотр врачом галереи предварительной сортировки лейкоцитов

Современные АКМА имеют сходный состав оборудования, включающий в себя микроскоп, электромеханические устройства загрузки препарата на рабочий стол микроскопа и возможности перемещения стола в трех координатах (XYZ), устройство для нанесения иммерсионного масла, электронные элементы управления, видеокамеру, компьютер, программное обеспечение. Модернизация методик анализа с помощью АКМА позволила значительно повысить производительность труда и несколько увеличить чувствительность за счет более точного скрининга и более тщательного просмотра выборки врачом (рис. 2).

Применение современных АКМА частично внедряет ранее недостижимый стандарт качества выполнения анализа, обеспечивает более полную или раннюю диагностику группы социально значимых заболеваний и осложнений.

Вместе с тем современные АКМА еще не достигли уровня, позволяющего полностью реализовать потенциал методики, осуществить их массовое внедрение, особенно в условиях развивающихся стран:

- высока цена самого комплекса, наиболее продвинутые модели используют дорогую пробоподготовку (цена комплекса с автоматической загрузкой партии от 100 препаратов 100–200 тыс. долл.);
- скорость автоматической части анализа препарата (скрининга) недостаточна для сбора оптимальных объемов выборок объектов анализа (400–1000 лейкоцитов в мазке крови) и получения максимальной чувствительности методики;
- точность предварительной сортировки сложных форм невелика, врач должен просматривать всю собранную выборку объектов анализа;
- не внедрены современные информационные технологии, позволяющие в массовом порядке осуществлять телемедицинские функции и обеспечивать высокое качество эксплуатации.

Задачей исследования является создание АКМА МЕКОС-ЦЗ со следующими основными характеристиками, устраняющими указанные выше недостатки:

- а) повышение чувствительности группы ключевых анализов биоматериалов в 2–3 раза без снижения пропускной способности по сравнению с ручными методиками и современными моделями АКМА;
- б) увеличивается точность автоматической сортировки, радикально снижающей нагрузку на врача при контроле качества анализа;
- с) рабочие места АКМА обеспечивают рациональное использование высококвалифицированного медицинского персонала в масштабах региона и страны в целом;

д) снижение стоимости серийного АКМА по сравнению с современными (2012 г.) моделями отечественного производства на 20–30 %, зарубежного производства – в 2–2,5 раза.

Областями возможного применения результатов исследований по предлагаемой теме являются: клиническая лабораторная диагностика; лабораторная телемедицина; научные исследования в областях: количественный микроскопический анализ, количественная диагностика, гематология, паразитология, цитология, гистология, морфометрия. Технологическим аспектом применения АКМА МЕКОС-ЦЗ является радикальное изменение условий труда врачей дефицитных специальностей, выполняющих лабораторные исследования. Современная эргономика МЕКОС-ЦЗ избавляет врача от трудоемкой работы, связанной с высоким напряжением рутинной части анализа по сбору выборок объектов анализа, оставляя за ним интеллектуальные функции сравнительно небольшого анализа наиболее информативных объектов. Техно-экономический аспект связан с увеличением производительности труда врача (в 2–4 раза) и пропускной способности лаборатории (в 1,5–2 раза), что в условиях дефицита высококвалифицированного персонала и недостаточного объема услуг по выполнению анализов позволяет значительно улучшить экономику лабораторий. Затраты на приобретение АКМА МЕКОС-ЦЗ (1–2 млн руб. в зависимости от комплектации) при этом окупаются за 2–4 года. Социальный аспект применения МЕКОС-ЦЗ связан с увеличением объема, повышением качества выполняемых анализов, возможностью применения углубленных анализов при массовых обследованиях населения для выявления ранних форм заболеваний.

Современные результаты исследований в рассматриваемой области. Автоматизация медицинских методик микроскопического анализа биоматериалов связана с созданием:

- 1) новых технических средств собственно микроскопии;
- 2) автоматизацией (роботизацией) методик анализа – заменой глаз и рук врача в процессе микроскопии и анализа;
- 3) информатизацией методик анализа – хранение, передача, защита, доступ, визуализация изображений и результатов.

Рассмотрим второе и третье направления, вносящие основной вклад в разработку АКМА:

Второе направление. Основные результаты направления роботизации микроскопических анализов: создание группы специализированных автоматизированных комплексов микроскопического анализа, автоматизирующих ряд ключевых методик анализа.

Современные АКМА имеют следующие преимущества по сравнению с ручными методиками анализа [1, 2, 5, 9, 19]:

- врач избавлен от необходимости просматривать натуральный препарат;
- автоматические функции анализа предоставляют для визуального контроля на экране компьютера компактные галереи объектов анализа;
- повышается производительности труда, создается комфортабельное рабочее место перед экраном компьютера без ручной микроскопии;
- увеличивается точность традиционных анализов;
- становятся доступными для массового применения углубленные анализы со скринингом большого объема, с увеличенной чувствительностью к атипичным клеткам и к патологической морфологии, с морфометрией популяции клеток;
- осуществим контроль качества всех этапов анализа с фиксацией в базе данных необходимой информации;
- производительность до 70 препаратов в час;
- автоматическая загрузка до 200 стекол.

АКМА располагают встроенными сетевыми и интернет-функциями, позволяющими применять в визуальной части методики современные информационные технологии.

В табл. 1 даны некоторые характеристики АКМА производства лидера отрасли – фирмы Cellavision (Швеция) и МЕКОС (Россия) для анализов мазков крови [1–3, 13, 14].

Отметим, что прогресс в характеристиках автоматических гемоанализаторов на основе проточных технологий, позволивший получить автоматическую (визуально не контролируе-

Таблица 1

Характеристики моделей АКМА фирм Cellavision (Швеция) и МЕКОС (Россия)

Модель	Загрузка партии стекол	Скорость сбора вы- борки лейкоцитов	Цена, тыс. долл.
Cellavision DM1200	До 12, авт. подача	До 35/мин	120
Cellavision DM96	До 96, авт. подача	До 70/мин	200
МЕКОС-Ц2/Гемо1	1, ручная	До 70/мин	20
МЕКОС-Ц2/Гемо8	До 8, ручная	До 50/мин	40
МЕКОС-Ц2/Гемо200	До 200, авт. подача	До 50/мин	95

мую) сортировку до 5 типов лейкоцитов (из более чем 30 известных), не приводит к вытеснению микроскопических методик анализа морфологии лейкоцитов. Постоянный прогресс характеристик как проточных гемоанализаторов, так и АКМА смещает область визуально контролируемого морфологического анализа в область сложных и редких форм, расширяя диагностические возможности анализов мазков крови. Обе технологии дополняют и контролируют друг друга, что необходимо в условиях нестационарности характеристик биоматериала. Проявлением указанного комплексного подхода к анализу морфологии клеток крови являются предложения фирмы Sysmex по поставкам интегрированной линейки проточного гемоанализатора и АКМА Cellavision [20]. АКМА МЕКОС-Ц2 располагает средствами интеграции с гемоанализаторами большинства типов, позволяя формировать разнообразные линейки автоматизированного анализа клеток крови.

Третье направление. Основными результатами информатизации последнего десятилетия являются:

- создание доступных для массового медицинского применения универсальных микроскопов-сканеров для производства цифровых копий препаратов – виртуальных слайдов (ВС);
- использование ВС для создания архивов препаратов, для телемедицинских консультаций с помощью локально-информационной сети (ЛИС) и Интернета.

В табл. 2 представлены характеристики функций производства ВС современными универсальными микроскопами-сканерами (УМС) и АКМА.

Таблица 2

Характеристики ВС моделей УМС и АКМА разных производителей

Производитель	Модель	Тип комплекса	Увеличения съемки	Опции	Загрузка препаратов
Karl Zeiss	MIRAX SCAN	УМС	До 40×	Флюоресценция	До 300 стекол
Olympus	Scan^R	УМС	Любые	Все виды световой микроскопии	1 разного формата
Leica	SL801	УМС	До 40×	3D, флюоресценция, oil	До 384 стекол
Aperio	ScanScope	УМС	Любые	3D, флюоресценция	До 400 стекол
Hamamatsu	NanoZoomer	УМС	До 40×	3D, флюоресценция	До 210 стекол
3DHISTECH	Pannoramic	УМС	До 43×	–	До 250 стекол
Cellavision	DM96	АКМА	Любые	Oil	До 96 стекол
Fraunhofer	Hemacam	АКМА	»	»	До 8 стекол

Окончание табл. 2

Производитель	Модель	Тип комплекса	Увеличения съемки	Опции	Загрузка препаратов
Clemex	HemaCyto	АКМА	»	»	До 8 стекол
Tissuegnostics	HemoFAXS	АКМА	»	»	До 8 стекол
МЕКОС	МЕКОС-Ц2	АКМА	»	3D, oil	До 200 стекол

Скорость производства ВС в некоторых моделях УМС выше, чем в моделях АКМА.

Региональные лаборатории, оснащенные УМС или АКМА и подключенные к Интернету, с помощью специального интернет-портала могут пересылать ВС для консультаций. Количество региональных и консультирующих терминалов телемедицинской сети, место их расположения и время работы не ограничены. Подобные информационные сети визуальных консультаций ВС используются в развитых странах. В России демонстрационный вариант такой сети представлен ресурсом MECOS-Virt. Кроме медицинских консультаций, MECOS-Virt может использоваться для обучения и контроля качества. Например, для Федеральной службы внешней оценки качества (ФСВОК) размещаются ВС, предназначенные для контроля качества анализов в лабораториях.

Основной проблемой применения ВС является их большой объем и значительное время, необходимое для их пересылки с помощью Интернета. По мере развития высокоскоростного Интернета эта проблема будет преодолена. Однако при применении АКМА уже в настоящее время осуществима масштабная лабораторная телемедицина. Это связано с тем, что помимо автоматизации наиболее трудоемких этапов анализа препарата, АКМА позволяет получать гораздо более компактные и во многих случаях более информативные, чем ВС, цифровые модели препаратов. В качестве таких моделей могут выступать галереи автоматически собранных изображений выборок объектов анализа препаратов. Визуальный анализ галерей является наиболее содержательной частью исследования, требующей высокой квалификации. Полномасштабная передача галерей с помощью Интернета для консультаций из размещенных по всей стране АКМА осуществима уже в настоящее время.

Приоритетные перспективные технологии, составляющие сущность предлагаемого проекта. Технологии проекта МЕКОС-Ц3 являются развитием технологий осуществленного проекта МЕКОС-Ц2, описанных в следующем разделе.

При этом ключевыми технологиями являются:

1) технология «референсных цифровых моделей препаратов» (РЦМП) [3]. Для развития существующей технологии РЦМП в проекте МЕКОС-Ц3 создается контур автоматизированного самообучения (адаптации), позволяющий автоматически настраивать параметры алгоритмов детекции и распознавать на основе пополняемой выборки цифровых моделей препаратов;

2) метод «статистически мотивированной кластеризации» — метод самообучения в системе распознавания, предназначенный для адаптации к особенностям конкретного препарата [10]. Развитием данной технологии в проекте МЕКОС-Ц3 является обобщение на многомерное пространство признаков;

3) применение облачного эквивалента аналитического функционала МЕКОС-Ц3, являющегося развитием свойств мобильности ПО МЕКОС-Ц2 и позволяющего применять коммерческие универсальные платформы производства виртуальных слайдов (УМС) вместо специализированного оборудования АКМА;

4) применение интернет-платформы с обеспечением современного и перспективного трафика цифровых моделей препаратов для реализации сетей лабораторной телемедицины в масштабах страны.

Роботизированные функции АКМА МЕКОС-Ц3 позволяют внедрить углубленные методики и эффективно использовать время врача лаборатории, сетевые функции, рационально использовать интеллектуальные ресурсы больницы, интернет-функции открывают возмож-

ности поднять качество анализов за счет эффективного использования высококвалифицированного персонала в масштабах региона и страны в целом.

Лабораторные и экспериментальные образцы (прототипы), которые должны быть разработаны. В результате выполнения проекта должны быть созданы прототипы:

- 2–3 моделей локального специализированного АКМА МЕКОС-Ц3 с полным циклом поддержки анализа натурального образца биоматериала с различным уровнем роботизированных функций (главным образом по манипуляциям с образцом), различной производительности и стоимости для лабораторий разного класса;
- программного обеспечения аналитического функционала АКМА МЕКОС-Ц3 в облачном исполнении для работы с виртуальными слайдами через Интернет;
- телемедицинской сети лабораторного анализа с трафиком около 1000 транзакций в сутки.

Оценка уровня готовности (степени проработки), реализуемости и возможных рисков при разработке перспективных технологий, составляющих сущность предлагаемой темы исследований (проекта). Степень проработки проекта МЕКОС-Ц3 различна в разных направлениях исследований. Степень проработки собственно специализированного АКМА МЕКОС-Ц3 в традиционном для современных АКМА автономном исполнении можно оценить как высокую, основанную на проведенных в ЗАО «МЕКОС» исследованиях по проекту МЕКОС-Ц2. Степень проработки облачной версии функционала МЕКОС-Ц3 и интернет-ресурса лабораторной телемедицины можно оценить как, в основном, предварительную, выполненная проработка связана с анализом разработки облачной компоненты подобных информационных систем. По нашему мнению, в этой части следует применять покупные апробированные технологии, то есть разработка имеет в основном инженерный уровень. В проекте предстоит оценить объем потребляемых интернет-ресурсов и необходимую мощность информационных платформ при различном трафике лабораторной телемедицины.

Технические и технологические особенности решения задач, определяемых проектом. Базовая технология проекта МЕКОС-Ц3 является развитием успешно зарекомендовавшей себя технологии разработки и испытаний, решения задач распознавания образов проекта МЕКОС-Ц2.

Уникальная архитектура семейства комплексов микроскопии МЕКОС-Ц2 [3] создает возможности автоматической или автоматизированной адаптации ко всем этапам разработки и выполнения методики анализа: к оборудованию, к пробоподготовке, к препарату, к врачу.

Адаптируемая структура программ и оборудования позволяет быстро внедрять новинки оборудования и алгоритмов, применять разнообразные комплектующие, предлагать модели с различным уровнем автоматизации и производительности. Объединенное единой архитектурой и общим программным обеспечением, семейство МЕКОС-Ц2 предлагает более 500 комплектаций для широкой группы анализов и лабораторий различного типа (рис 3).

Комплексы МЕКОС-Ц2 используют адаптирующиеся функции анализа изображений. Для их разработки и тестирования применяется модель популяции препаратов биоматериала данного типа. Она формируется за счет цифровых моделей препаратов (ЦМП). ЦМП, реализованные в форме виртуальных слайдов или в форме выборок объектов анализа, автоматически формируются в процессе эксплуатации комплексов МЕКОС-Ц2 в практических лабораториях и после пересылки накапливаются в базе разработки и испытаний МЕКОС-Ц2. Послойная архитектура программного обеспечения позволяет применять автоматизированную систему настройки и испытаний с использованием ЦМП, быстро разрабатывать и испытывать новые версии или новые типы автоматизированных методик анализа (рис. 4).

МЕКОС-Ц2 предоставляет потребителю возможность снабдить автоматически формируемые ЦМП своими оценками качества работы автоматических функций анализа или оценками патологии, превращая их в «референсные цифровые модели препаратов» (РЦМП). РЦМП могут передаваться через Интернет или по другим каналам. ЦМП и содержащие оценки эксперта РЦМП используются для автоматического сбора статистики о качестве работы комплекса МЕКОС-Ц2, что позволяет обеспечить высокое качество эксплуатации и снабжать

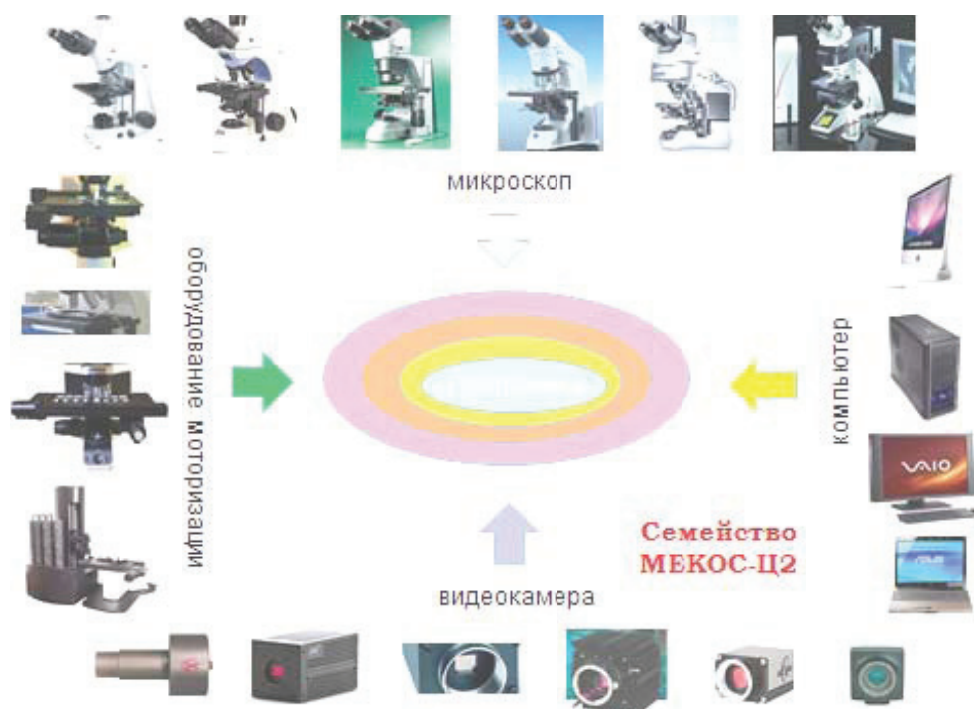


Рис. 3. Модульная архитектура семейства МЕКОС-Ц2

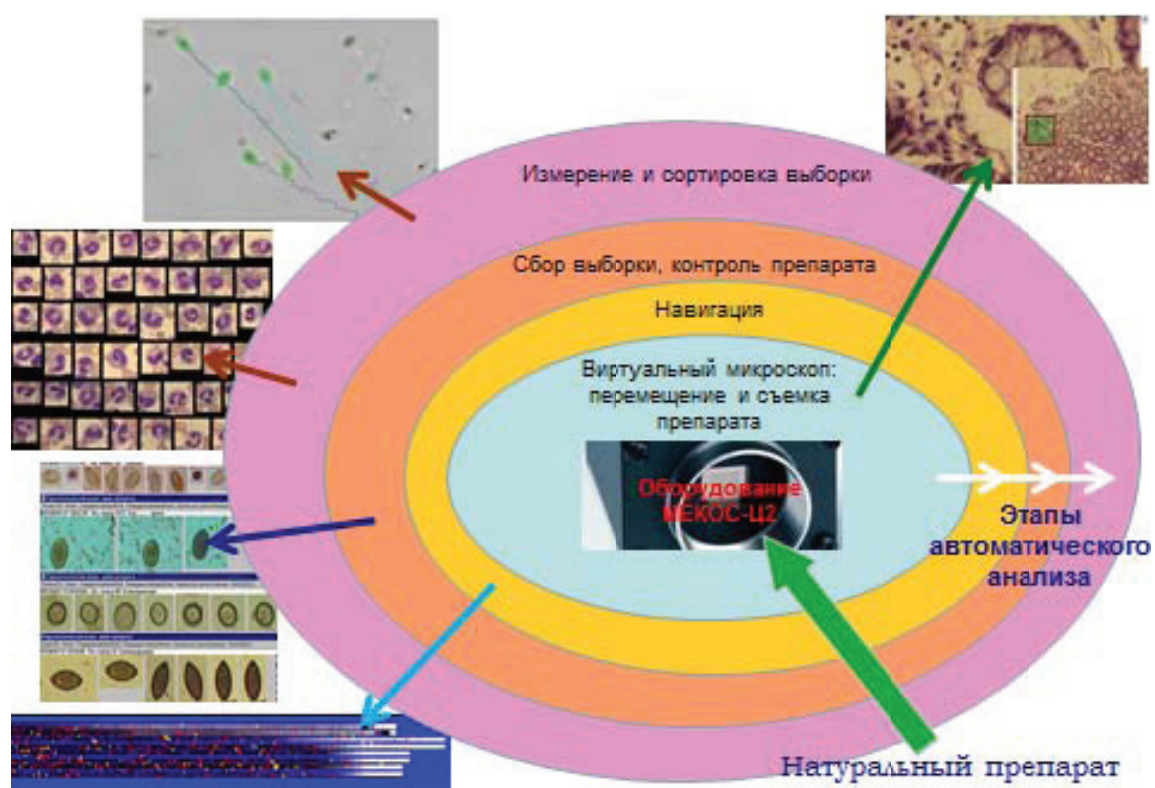


Рис. 4. МЕКОС-Ц2. Послойная структура функционала и формирование моделей препаратов

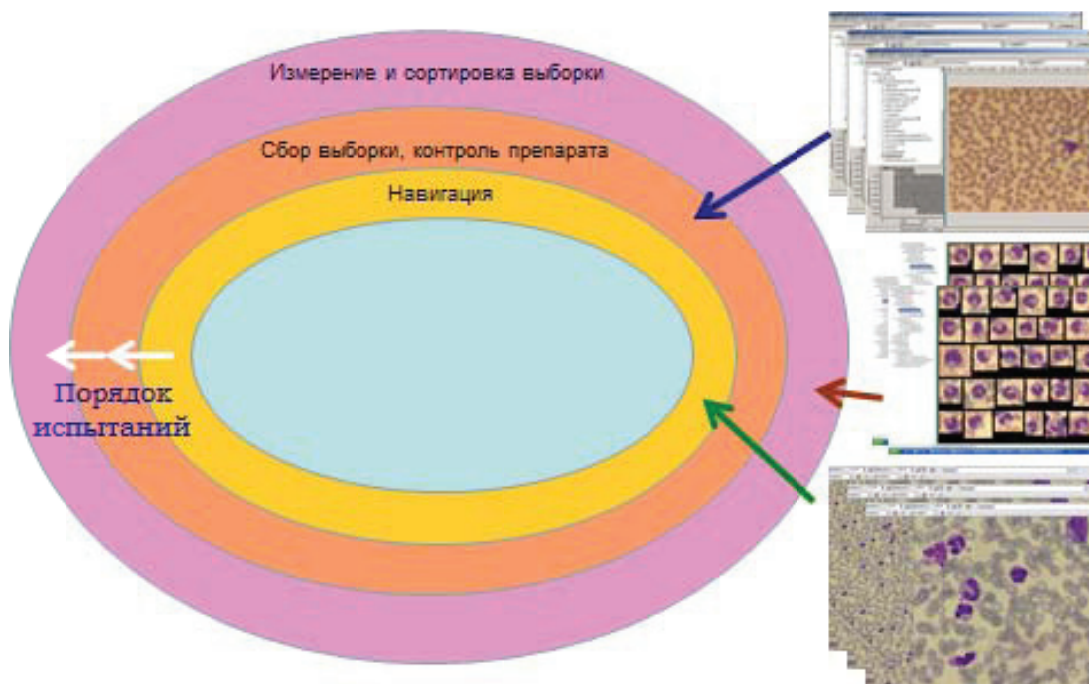


Рис. 5. Применение референсных моделей препаратов для контроля качества и разработки новых версий функционала МЕКОС-Ц2

сервисную службу ЗАО «МЕКОС» ценной информацией о работе комплексов в необычных условиях (рис. 5).

Техника РЦМП может использоваться также для внешнего контроля качества лабораторий, телемедицины, анализа контингентов больных, обучения персонала. Технология ЦМП/РЦМП во многих случаях является единственным практически реализуемым способом создания представительных выборок препаратов, особенно в случаях редких патологий и специальных контингентов больных. Визуальный анализ ЦМП является наиболее содержательной частью исследования, требующей высокой квалификации. Полномасштабная передача ЦМП/РЦМП в Интернет для телемедицинских консультаций из размещенных по всей стране МЕКОС-Ц2 осуществима уже в настоящее время.

Технология ЦМП/РЦМП поддерживается научно-методическим центром МЕКОС и интернет-ресурсом лабораторной телемедицины MECOS-Virt (рис. 6).

Элементом базовой технологии распознавания образов МЕКОС-Ц2/МЕКОС-Ц3 является оригинальный метод «статистически мотивированной кластеризации» (СМК) [10], относящийся к классу «обучение без учителя». Применение подобной технологии позволяет АКМА адаптироваться к особенностям каждого препарата, что существенно улучшает его точностные и эксплуатационные характеристики. Рассмотрим схематически метод СМК в простейшем случае применения единственного измеряемого параметра — оптической плотности.

Используется модель разделения мод на гистограмме частот. Эти частоты могут относиться к пикселям при сегментации изображений или к объектам при классификации клеток. Каждая мода соответствует отдельному кластеру — группе однотипных объектов. Предполагается существование нескольких возможных делений, каждое из которых статистически совместимо с исходными данными. Введение набора подобных делений является аналогом использования доверительного интервала при оценке параметра. Известные методы (ядерные оценки плотности распределения, подбор распределения в виде суперпозиции гауссовых кривых) недостаточно устойчивы. Предложен метод аппроксимации гистограммы в виде

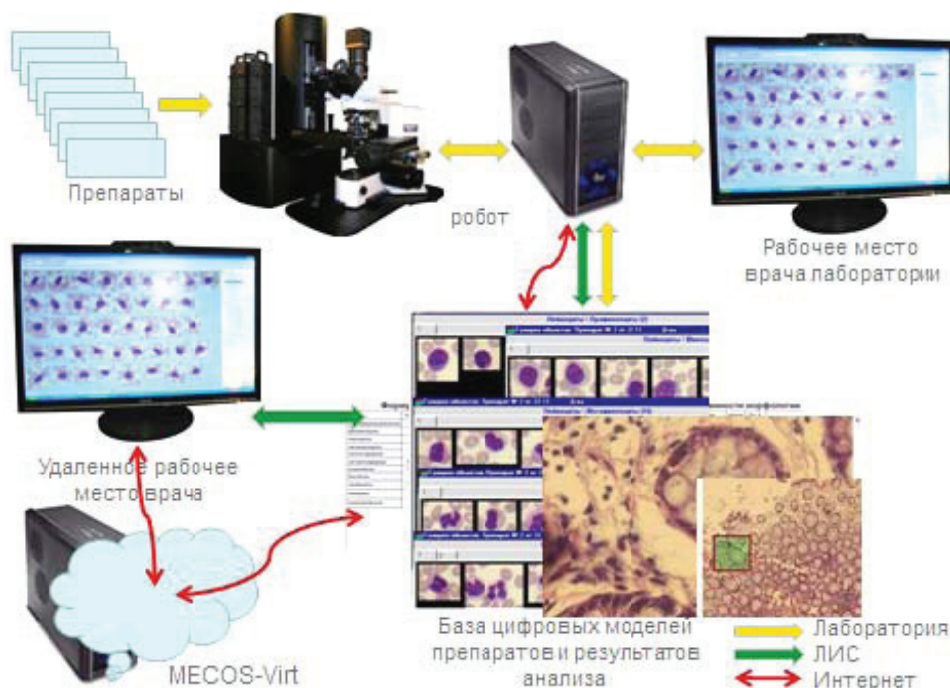


Рис. 6. Информационные средства семейства МЕКОС-Ц2 и интернет-ресурса MECOS-Virt

кусочно постоянных функций, для построения которых применяется динамическое программирование. Используется свойство аддитивности функционала хи-квадрат расстояние Пирсона. Данный метод численно эффективен и устойчив, если число объектов достаточно велико. Если число объектов мало (< 30), то применяются методы, основанные на промежутках. Используется дополнительное предположение о том, что унимодальное распределение, соответствующее формулировке нулевой гипотезы, убывает достаточно быстро.

На рис. 7–9 представлен пример применения метода СМК. Сходная техника используется для обнаружения ядер клеток крови в процессе сбора выборки.

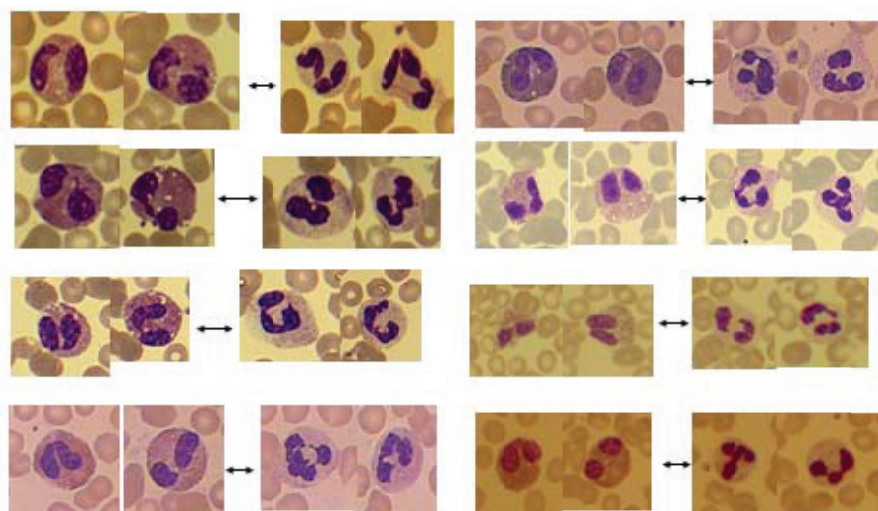


Рис. 7. Примеры изображений нейтрофилов (справа) и эозинофилов (слева)

Для каждого препарата разделение эозинофилов и нейтрофилов по оптической плотности нужно определять заново

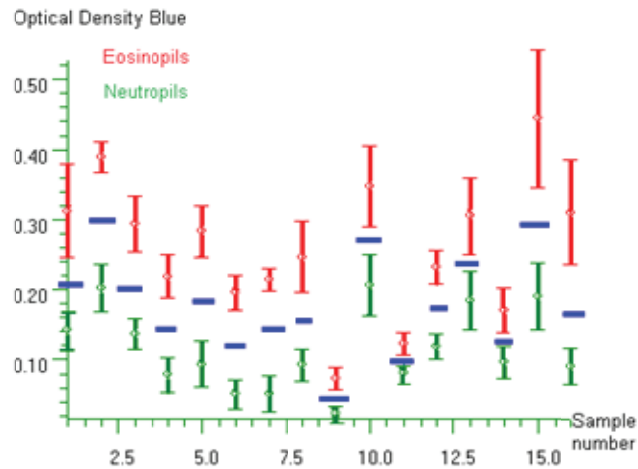


Рис. 8. Диапазоны оптических плотностей эозинофилов и нейтрофилов в разных препаратах

Автоматическая кластеризация гистограммы оптической плотности клеток данного препарата позволяет найти порог сортировки нейтрофилов и эозинофилов

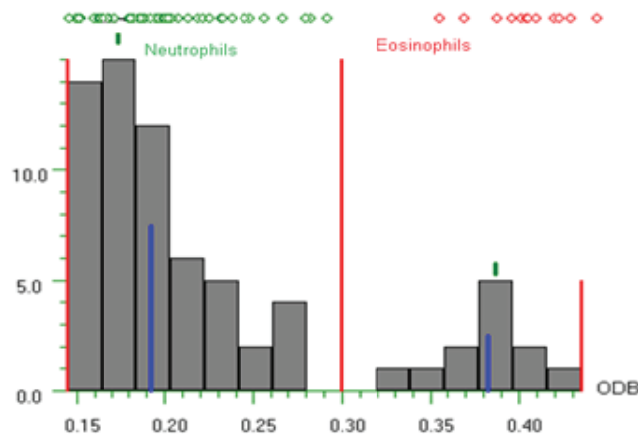


Рис. 9. Адаптация к конкретному препарату позволяет выполнить точную сортировку эозинофилов и нейтрофилов

Для сортировки морфологически сложных типов клеток используются многомерные варианты СМК. Применение многомерной СМК является методически весьма сложной процедурой, в рамках проекта МЕКОС-Ц2 выполнена ее начальная стадия. Основная часть должна быть реализована в рамках МЕКОС-Ц3.

В проекте МЕКОС-Ц3 планируется предоставить потребителю группу функций денсито- и морфометрии, в том числе использующих подход СМК. В результате МЕКОС-Ц3 сможет применяться как многофункциональный комплекс для решения разнообразных исследовательских задач морфо- и денситометрии биоматериалов.

Параметры рынка. Основными рынками сбыта АКМА МЕКОС-ЦЗ представляются развивающиеся страны, включая Россию, в которых ценовые характеристики продукции являются определяющими.

Рынок АКМА, несмотря на многолетнюю историю разработок, находится на этапе начального роста, поскольку только в последние 5–7 лет удалось добиться приемлемых эксплуатационных и ценовых характеристик. Рынок гематологических АКМА в настоящее время представлен, в основном, продукцией фирм Cellavision (в США, в западной Европе, Японии) и МЕКОС (в России). Компания Cellavision объявила о продаже в 2012 г. своей тысячной установки, объем продаж в 2011 г. достиг 22 млн долл. (70 % в США). Характерно, что практически отсутствуют продажи в развивающиеся страны, что связано с высокой стоимостью АКМА Cellavision. Акции компании котируются на Nasdaq OMX Стокгольм, Small Cap., начиная с 2010 г. По статистике продаж гематологических АКМА других фирм – Tissuegnostics (США), Fraunhofer (Германия), Clemex (Канада), Westmedica (Австрия) – сведений нет.

АКМА для других видов анализов биоматериалов разрабатывают фирмы IRIS (США), Applied Imaging (США) и др.

Производящиеся в настоящее время комплексы МЕКОС-Ц2 поставлены более чем в 100 лабораторий России, ежегодный объем продаж 10–15 млн руб. Покупателями являются в основном продвинутые государственные медицинские и исследовательские учреждения, имеющие дополнительные источники финансирования, и коммерческие лаборатории. Дальнейший рост продаж МЕКОС-Ц2 сдерживается относительно высокой ценой. Экспорту препятствует отсутствие международной сертификации. Потенциальный объем рынка гематологических АКМА можно оценить по развитому рынку автоматических гематологических анализаторов (АГА), являющихся синергистами АКМА (АГА и АКМА выполняют дополняющие друг друга анализы, наиболее эффективно применение пары АГА-АКМА). АГА в настоящее время рассматривается как обязательный элемент оснащения современной лаборатории. Мировой рынок АГА оценивается в более чем 450 млн долл. ежегодно (без стоимости расходных материалов) [17, 18]. В России, по данным Федеральной службы внешней оценки качества [21], работает около 7000 клинико-диагностических лабораторий, большинство из которых оснащены АГА и являются потенциальными потребителями АКМА. Ежегодно может продаваться более 100 АКМА гематологического профиля. При средней цене в 30 тыс. долл. рынок АКМА МЕКОС-ЦЗ только в России может достигать более 3 млн долл. в год. Рынки таких стран, как Китай, Индия, Индонезия, Бразилия, Турция, ЮАР при энергичном продвижении АКМА экономкласса могут достигать аналогичных или более высоких показателей.

Не имеющий аналогов АКМА МЕКОС-ЦЗ паразитологического профиля также может рассчитывать на рынок, сравнимый с рынком АКМА гематологического профиля.

Таким образом, ежегодный объем продаж АКМА МЕКОС-ЦЗ может достигать 15–50 млн долл. в год.

Конкурентоспособность основных ожидаемых результатов. Наиболее близкими аналогами семейства АКМА МЕКОС-ЦЗ в части анализов мазков крови являются современные модели DM1200 и DM96 производства Cellavision (Швеция) [19]. Сходные не полностью описанные характеристики имеют также модели АКМА производства фирм Tissuegnostics (США), Fraunhofer (Германия), Clemex (Канада), Westmedica (Австрия).

Сравнительные характеристики моделей МЕКОС-ЦЗ и Cellavision представлены в табл. 8. Преимущества моделей семейства МЕКОС-ЦЗ состоят в следующем:

1) более высокая скорость скрининга препарата, позволяющая в рутинной практике использовать статистически мотивированные выборки клеток большого объема, увеличивающие чувствительность методики к ряду гематологических, онкологических и других патологий;

2) более низкая цена изделия и стоимости изготовления препаратов, доступная рядовым лабораториям в развивающихся странах;

Таблица 8

Характеристики локального МЕКОС-ЦЗ моделей АКМА производства Cellavision

Модель	Загрузка партии стекол	Скорость сбора выборки лейкоцитов	Авт. сортировка лейкоцитов/погрешность для сложных форм, %	Контроль качества потребителем	Адаптация к качеству препарата и патологии /цена препарата	Цена, тыс. долл.
Cellavision DM1200	До 12, авт. подача	До 35/мин	Diff 18/до 40	В части сортировки	?/?	120
Cellavision DM96	До 96, авт. подача	До 70/мин	Diff 18/до 40	В части сортировки	?/высокая	200
МЕКОС-ЦЗ/1	1, ручная	До 70/мин	Diff 18/до 20	Полный контроль	Высокая/низкая	15
МЕКОС-ЦЗ/8	До 8, ручная	До 150/мин	Diff 18/до 20	»	Высокая/низкая	30
МЕКОС-ЦЗ/200	До 200, авт. подача	До 120/мин	Diff 18/до 20	»	Высокая/низкая	50
МЕКОС-ЦЗ/сканер	До 200, авт. подача	До 200/мин	Diff 18/до 20	»	Высокая/низкая	200

3) мобильность программного обеспечения позволяет быстро внедрять новинки рынка, применять многофункциональные покупные комплектующие, универсальные покупные микроскопы-сканеры различных производителей со значительным тиражом производства, снижающим себестоимость АКМА МЕКОС-ЦЗ по сравнению с высокоспециализированным интегрированным оборудованием Cellavision;

4) короткий цикл обновления аппаратной и программной части за счет адаптивной архитектуры;

5) широкая линейка моделей с различным уровнем автоматизации и производительности для лабораторий различного типа;

6) ориентация функциональных характеристик на адаптацию к индивидуальным свойствам конкретного образца биоматериала, обеспечивающая эффективное функционирование в переменных условиях дешевой технологии пробоподготовки, характерной для рядовых лабораторий развивающихся стран;

7) наличие облачной версии функционала (программного обеспечения), позволяющей реализовать модель обслуживания типа «Инфраструктура как услуга (IaaS)», удешевляющую и упрощающую обслуживание системы выполнения анализов, обеспечивающую масштабирование потребляемых ресурсов;

8) наличие механизма дистанционного пополнения модели внешней среды методики анализа в процессе эксплуатации комплексов МЕКОС-ЦЗ, позволяющей наиболее полно тестировать новые версии аналитического функционала.

Заключение. Инновационный проект МЕКОС-ЦЗ представляет собой реализацию идей, в основном сформулированных в конце 1990-х и начале 2000-х гг., но не получивших достаточного воплощения из-за отсутствия или высокой стоимости в те годы необходимой элементной базы, недостаточных характеристик оптики, механики, вычислительной и видеотехники. В настоящее время усилиями мирового сообщества необходимые технические характеристики комплектующих в основном достигнуты. Это позволяет в короткие сроки и при небольших затратах создать новое отечественное поколение автоматизированных комплексов микроскопии, революционизирующих производство жизненно важных анализов биоматериала.

териалов, создающих новый уровень диагностики широкой группы заболеваний. АКМА МЕКОС-ЦЗ могут быть рекомендованы к массовому применению в клиничко-диагностических, гематологических, паразитологических, цитологических лабораториях государственных и частных медицинских учреждениях, а также в научно-исследовательских лабораториях соответствующего профиля.

Научные результаты и технологии, реализованные в МЕКОС-ЦЗ, смогут использоваться для разработки сходных по проблематике анализаторов изображений в ветеринарии, сельском хозяйстве, контроле продуктов питания и других областях.

Список литературы

1. Плясунова С.А., Балугян Р.Ш., Хмельницкий К.Е., Медовый В.С., Парпара А.А., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Демьянов В.Л., Николаенко Д.С. Автоматизированные методики микроскопических анализов мазков крови — медицинские испытания комплекса МЕКОС-Ц2 // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. №10.
2. Медовый В.С., Парпара А.А., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Николаенко Д.С. Сравнение характеристик проточных, микроскопических визуальных и микроскопических автоматических методик цитоанализа // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 12.
3. Медовый В.С., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Маркеллов В.В., Федорова Д.С., Федоров И.В. Разработка и испытания автоматизированного комплекса микроскопии // Оптический журнал. 2011. № 78.
4. Медовый В.С., Парпара А.А., Николаенко Д.С., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Демьянов В.Л., Маркеллов В.В. Применение автоматизированного комплекса микроскопии МЕКОС-Ц2 для телемедицины, для испытаний новых методик анализов, для сбора электронного архива препаратов редких форм патологий, для удаленной аттестации и обучения // Архив патологии. 2006. № 5.
5. Пятницкий А.М., Медовый В.С., Парпара А.А. Анализ ретикулоцитов: ручная микроскопия, проточные анализаторы или анализаторы изображений? // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 10.
6. Медовый В.С., Парпара А.А., Соколинский Б.З., Демьянов В.Л. Состав оборудования и системная платформа комплексов автоматизированной микроскопии // Медицинская техника. 2007. № 2.
7. Медовый В.С., Николаенко Д.С., Парпара А.А., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З., Демьянов В.Л., Журкина Т.В., Пальчунова И.Б. Автоматизация микроскопических анализов мазков крови и контроль качества с применением референсных виртуальных слайдов // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 6.
8. Медовый В.С., Парпара А.А., Пятницкий А.М., Соколинский Б.З. Роботизированная микроскопия внедряет стандарт качества анализов мазков крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 9.
9. Medovyi V.S., Parpara A.A., Pyatnitskii A.M., Sokilinskii B.Z., Dem'yanov V.L. An automated microscopy system MECOS-C2 and its trials // Biomedical Engineering. № 4. 2006. Plenum Publishing Corp.
10. Pyatnitskiy A.M. Statistically motivated clustering and automated processing of the blood smear images // PRIA 10-2010 Proceedings. Vol. 2.
11. Medovyi V.S., Pyatnitskii A.M. Robotic Microscopy and information technology to increase accuracy, sensitivity and availability of blood cell analyses in «Current microscopy contributions to advances in science and technology» (Microscopy Book Series) // Formatex. 2012.
12. Wintrobe's Clinical Hematology 11th Ed. Lippincot WilliamsrWilkins Publisher, 11th edition (December 2003).
13. Briggs C., Longair I., Slavik M., Thwaite K., Mills R., Thavaraja V., Foster A., Romanin D., Mashin S. Can automated blood film analysis replace the manual differential? An evaluation of the CellaVision DM96 automated image analysis system. Int. Jnl. Lab. Hem. 200. 31.

14. **Corne E., Perol J.-P., Troussard X.** Performance evaluation and relevance of the Cella VisionTM DM96 system in routine analysis and in patients with malignant hematological diseases. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2008. 30.
15. **Grabe N., Lahrmann B., Pommerencke T., von Knebel Doeberitz M., Reuschenbach M., Wentzen-sen N.** A virtual microscopy system to scan, evaluate and archive biomarker enhanced cervical cytology slides. *Cell Oncol.* 2010. 32(1-2).
16. **Artyukhova O.A., Samorodov A.V.** Investigation of image sharpness characteristics in the field of automated microscopy of cytological preparations // *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2011. Vol. 21, No. 2.
17. **Hematology** Analyzer Instrumentation and Reagent Markets. TriMark Publications July 1. 2009.
18. **Global** Hematology Instruments and Reagents Industry. Global Industry Analysts, Inc. April 2012.