

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
Editorial article

Обзор

УДК 57.087.3

DOI: 10.14489/lcmp.2023.04.pp.004-010

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ АВТОМАТИЗАЦИИ,
СТАНДАРТИЗАЦИИ И ОПТИМИЗАЦИИ
МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ПО МАТЕРИАЛАМ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТАН. А. Липатова¹, С. В. Столярова¹, В. А. Сапожков^{2, 3}, А. С. Чурилова⁴¹ООО «Мобил Медикал Лаб», Москва, Россия, lna@mobil-med.org, ssv@mobil-med.org²ООО «Медика Продакт», Москва, Россия, v.sapozhkov@westmedica.com³Международная школа цитологии и Медицинская школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com⁴ООО «Медика Продакт», Пермь, Россия, a.churilova@westmedica.com

С целью автоматизации микроскопических исследований женских урогенитальных препаратов проводилось «обучение» программно-аппаратной платформы “Vision Cyto STD”, использующей технологию распознавания изображений с применением сверточных нейронных сетей и глубокого обучения (deep learning).

Для обучения использовано более тысячи цифровых препаратов урогенитального материала, полученного от женщин, с разным микроскопическим составом. По мере пополнения выборки новыми клиническими примерами увеличивалась точность распознавания объектов.

Применение искусственных нейронных сетей (ИНС) для визуализации и анализа урогенитальных препаратов обеспечивает высокое качество выполнения исследования за счет четкости идентификации, точности анализа и правильности внесения результатов исследования. Использование ИНС ускоряет процесс выдачи результатов, позволяет свести к минимуму влияние субъективного фактора, а также дает возможность перераспределить нагрузку сотрудников лаборатории, не расширяя ее штата при увеличении количества выполняемых исследований. Представлен краткий обзор автоматизированной системы “Vision Cyto STDs”.

Ключевые слова: автоматизация микроскопии, Vision Cyto STD, искусственная нейронная сеть, сканирующая система, клиническая лабораторная диагностика, урогенитальные препараты, ЗППП, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, грибы рода *Candida*.

Для цитирования: Липатова Н. А., Столярова С. В., Сапожков В. А., Чурилова А. С. Практический опыт автоматизации, стандартизации и оптимизации микроскопических исследований по материалам урогенитального тракта // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2023. Т. 3, № 4. С. 4 – 10. DOI: 10.14489/lcmp.2023.04.pp.004-010

Review

PRACTICAL EXPERIENCE IN AUTOMATION, STANDARDIZATION AND OPTIMIZATION
OF UROGENITAL TRACT MATERIAL MICROSCOPIC RESEARCHN. A. Lipatova¹, S. V. Stolyarova¹, V. A. Sapozhkov^{2, 3}, A. S. Churilova⁴¹LLC “Mobil Medical Lab”, Moscow, Russia,²LLC “Medica Product”, Moscow, Russia,³International Cytology School & Innovative Medical School, Moscow, Russia,⁴LLC “Medica Product”, Perm, Russia

In order to automate microscopic examinations of female urogenital samples, the "learning" of the "Vision Cyto STD" system was performed using the technology of image recognition based on convolutional neural networks and deep learning.

More than a thousand digital slides with urogenital material with different microscopic composition were evaluated during the learning process. As the dataset was replenished with new clinical examples, the accuracy of object recognition increased.

The use of artificial neural networks (ANN) for imaging and analysis of urogenital samples ensures high quality of examination performance due to the clarity of identification, accuracy of analysis and correctness of entering the examination results. Using of ANN speeds up the process of giving the results, allows to minimize the influence of the subjective factor, and also provides an opportunity to redistribute the workload of laboratory workers, without expanding the laboratory staff when the number of examinations to be performed increases.

A brief overview of the automated Vision Cyto STDs system is presented.

Keywords: microscopy automation, Vision Cyto STD, artificial neural network, scanning system, clinical laboratory diagnostics, urogenital samples, sexually transmitted infections, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida* spp.

For citation: Lipatova NA, Stolyarova SV, Sapozhkov VA, Churilova AS. Practical experience in automation, standardization and optimization of urogenital tract material microscopic research. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2023;3(4):4-10. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2023.04.pp.004-010

Клиническая лабораторная диагностика – бурно развивающаяся область медицины. Автоматизация и информатизация лабораторных процессов – неотъемлемая часть рутинной лабораторной практики, обеспечивающая качество и сроки выполняемых исследований. В настоящее время искусственные нейронные сети (ИНС) нашли широкое применение в различных областях медицины – там, где требуется решение задач прогнозирования, классификации и управления. ИНС «представляет собой математическую модель с программным воплощением, основанную на моделировании функций головного мозга путем автоматической классификации реальных ситуаций из практики» [1]. Главными свойствами ИНС, имеющими практическое значение, являются:

- способность к обучению;
- возможность проводить анализ данных из собственного опыта;
- установление сложных и скрытых связей;
- минимальное воздействие субъективного фактора на конечный результат.

Визуализация и автоматический анализ изображений с использованием ИНС (искусственных нейронных сетей) широко и успешно используются в работе клинических лабораторий для оценки гематологических и цитологических микропрепаратов, а также осадка мочи. Однако микроскопическое исследование уrogenитальных мазков до недавнего времени автоматизировать не удавалось в силу многообразия морфологических признаков, большого количества и вариабельности анализируемых объектов.

Необходимость автоматизации микроскопических исследований связана с общей концепцией

построения работы лаборатории: автоматизацией и информатизацией технологических процессов, вовлечением минимального количества квалифицированного персонала. Такая концепция позволяет поддерживать высокое качество выполняемых исследований, сократить время обращения пробы и ускорить выдачу результата.

Работа по сбору данных для дальнейшего обучения ИНС проведена на базе клинко-диагностической лаборатории медицинского центра «Мобил Медикал Лаб» в г. Москва. Лаборатория выполняет широкий спектр лабораторных тестов медицинских учреждений различного профиля, а также исследования для профилактических осмотров. Ежегодный объем исследований превышает 4 млн., из них 992 743 – общеклинические исследования. Микроскопическое исследование является одним из важных методов диагностики инфекций, передающихся половым путем (ИППП), быстрым и бюджетным. Микроскопическое исследование является обязательным при проведении профилактических осмотров и диспансеризации, широко используется в комплексной диагностике и мониторинге лечения ИППП [2,3,4].

Доля микроскопии урогенитальных препаратов составляет 11 % от всех исследований лаборатории и более 25 % от нагрузки сотрудников, занимающихся микроскопическими исследованиями. Приготовление таких препаратов в лаборатории происходит следующим образом: после нанесения на промаркированное стекло биоматериал высушивается и окрашивается метиленовым синим. После финального высыхания стеклопрепарат является готовым к проведению микроскопии.

Рутинная работа врача в отделе общеклинических исследований связана с большим количеством ручных манипуляций. Большой объем исследований, однообразие просматриваемых объектов и монотонность действий снижают концентрацию внимания врача и могут привести к диагностическим ошибкам. Дополнительным источником ошибок служит ручное внесение полученных результатов в лабораторную информационную систему (ЛИС) медицинским регистратором.

Для автоматизации и оптимизации проведения микроскопического исследования отделяемого урогенитального тракта была выбрана диагностическая платформа “Vision Cyto STD”, которая использует технологию распознавания изображений с применением сверточных нейронных сетей и глубокого обучения (deep learning). В процессе обучения нейронные сети анализируют миллионы изображений, создавая иерархическую структуру признаков для классификации объектов. Это итерационный процесс, во время которого ИНС автоматически настраиваются таким образом, чтобы минимизировать ошибку классификации тестовых данных. Для максимальной точности под каждую задачу подбираются архитектура сети (количество и вид слоев, количество фильтров на слой) и параметры обучения. Сегодня такой подход является передовым для решения задач анализа изображений и по точности достигает уровня человека.

Первым этапом обучения ИНС для автоматизации скринингового микроскопического исследования на *N.gonorrhoeae* и *T.vaginalis* стало разделение трихомонад от эпителиальных клеток, а также определение диплококков, морфологически сходных с гонококками, и другой микрофлоры. Это исследование широко применяется для профилактического обследования: 9 % от всех исследований лаборатории и 81 % микроскопии отделяемого мочеполовых органов приходится на это исследование. На этом этапе было необходимо решить следующие задачи:

1. Повысить производительность системы, исходя из количества выполняемых исследований. Поток исследований, подлежащих автоматизации, составлял более 1000 препаратов в сутки.

2. Научить ИНС выбирать наиболее удачную область на препарате для проведения микроскопии. Применение нейронных сетей в гематологии, цитологии предполагало строгую стандартизацию подготовки препарата, например, использование метода жидкостной цитологии, предпочтительно с автоматизированной пробоподготовкой. В случае работы с микроскопией урогенитальных препаратов обеспечить приготовление стандартизованного препарата практически невозможно.

3. Выбирать количество полей зрения для просмотра, позволяющее сохранить качество и производительность системы.

Для обучения были подготовлены более тысячи цифровых препаратов, где специалистами были отмечены *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, грибы рода *Candida* и ключевые клетки.

Система анализа микроскопических изображений имеет две составляющие:

1. Детектор, определяющий подозрительные объекты на кадре.

2. Классификатор, дифференцирующий найденные объекты от артефактов.

Для подготовки детектора случайным образом выделялись небольшие патчи из изображений цельных препаратов, размер которых определялся в ходе работы эмпирически. С целью уменьшения количества ложноположительных результатов после каждого цикла обучения к выборке добавлялись изображения, неправильно классифицированные сетью. С каждым циклом сеть училась анализировать все более сложный фон и разные варианты подготовки препаратов.

Для обучения классификатора среди объектов, найденных детектором на цифровых препаратах, выделялись артефакты, ядра клеток, разрушенные клетки, посторонняя флора и другие элементы, внешне похожие на трихомонаду и диплококк, морфологически сходный с *N.gonorrhoeae*.

Каждая новая база данных цифровых препаратов проходила через детектор, и полученная выборка добавлялась в классификатор. Таким образом, система постоянно обучалась и продолжает обучаться и, по мере пополнения выборки новыми клиническими примерами, точность распознавания становится выше [5,6,7,8].

Внедрение системы позволило не только полностью автоматизировать скрининг, начиная с идентификации препарата, просмотра и внесения полученных данных в ЛИС, но также включить фотографию микропрепарата в бланк ответа (рис. 1), а также создать и хранить большой архив исследованных препаратов.

Вторым этапом была проведена автоматизация описательной микроскопии (рис. 2), ИНС прошла более сложное обучение, позволяющее:

1. Идентифицировать и дифференцировать состав препарата: эпителиальные клетки, лейкоциты, микробные клетки, дрожжеподобные грибы, их споры и мицелий, слизь, детрит, «ключевые» клетки.

2. Оценивать количество флоры и эпителия в мазке по категориям: «незначительно», «умеренно», «значительно», «обильно».

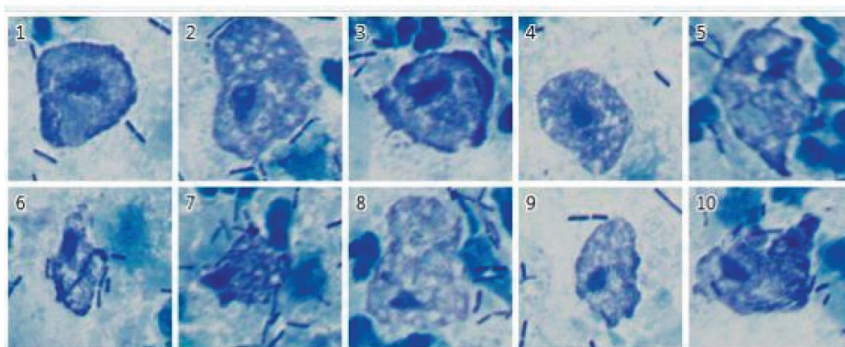
3. Различать однородную и смешанную флору [9].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЛМК-ПРОФ

Микроскопические исследования ЛМК (ПРОФ) с визуализацией

НАИМЕНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	РЕЗУЛЬТАТ	ЕД. ИЗМ.	РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ
Микроскопия мазка на гонококк и трихомонаду, скрининг	ОБНАРУЖЕНО		не обнаружено
Обнаружены: <i>Trichomonas vaginalis</i>			

Микроскопия мазка на гонококк и трихомонаду, скрининг (изображение)



Исследованные биоматериалы: Смешанный соскоб из урогенитального тракта
Дата выполнения: 03.06.2020

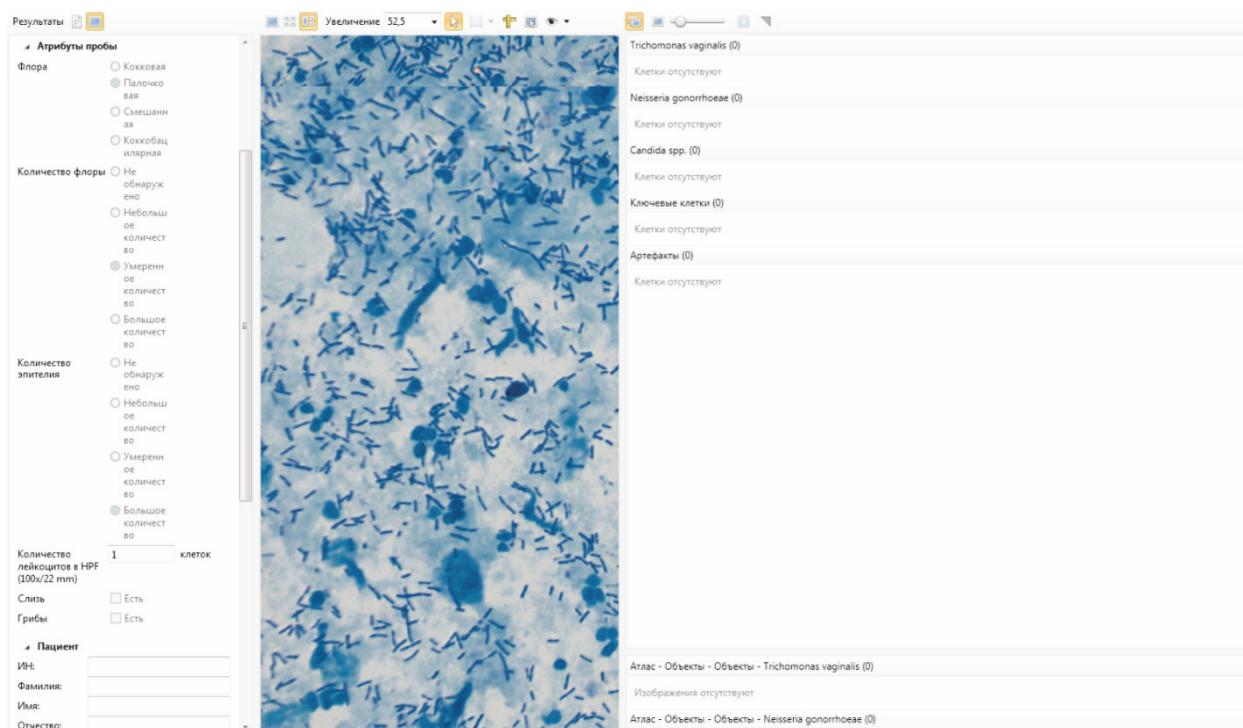
Рис. 1. Пример выдачи результата микроскопии на *N.gonorrhoeae* и *T.vaginalis*Fig. 1. Example of a positive microscopy result for *N.gonorrhoeae* and *T.vaginalis*

Рис. 2. Пример представления результатов описательной микроскопии с использованием автоматизированной системы Vision Cyto STDs

Fig. 2. Example of descriptive microscopy results using the Vision Cyto STDs automated system

Система Vision Cyto STDs постоянно совершенствуется, набирает опыт и повышает квалификацию. С течением времени количество разноточных результатов Vision Cyto STDs с ручными микроскопическими исследованиями снижается: если при инсталляции в 2018 году не подтверждалось около 30 % результатов, то к марту 2020 года ко-

личество неподтвержденных результатов в среднем составляет 1,5 % (табл. 1).

Несовпадение результатов для скрининга в основном обусловлено качеством приготовления препарата и требует обучения не ИНС, а персонала, отбирающего материала для исследования. Доля несовпадений по описательной микроскопии

Таблица 1 / Table 1

Разночтения результатов Vision Cyto STDs с ручными микроскопическими исследованиями
Differences in the results between Vision Cyto STDs and manual microscopic examinations

Период / Period	Скрининг / Screening		Описательная микроскопия / Descriptive microscopy	
	Тестировано препаратов, шт. / Tested samples, pcs.	Доля разночтений, % / Percentage of differences, %	Тестировано препаратов, шт. / Tested samples, pcs.	Доля разночтений, % / Percentage of differences, %
II квартал 2018 / II quarter 2018	6856	32,1		
III квартал 2018 / III quarter 2018	21632	19,6	928	49,3
IV квартал 2018 / IV quarter 2018	35540	10,3	1623	33,8
I квартал 2019 / I quarter 2019	86523	5,8	3625	18,2
I квартал 2020 / I quarter 2020	88920	1,2	7560	9,1

несколько выше, это связано как с большей вариабельностью исследуемых объектов, так и с качеством приготовления препаратов.

В настоящий момент при помощи диагностической платформы анализируется 98 % мазков скрининга на *Trichomonas vaginalis* и *Neisseria gonorrhea* и 42 % микроскопических исследований отделяемого урогенитального тракта с описанием препарата.

Применение ИНС для визуализации и анализа урогенитальных препаратов обеспечивает высокое качество выполнения исследования за счет однозначной идентификации, точности анализа и правильности внесения результатов исследования, ускоряет процесс выдачи результатов, позволяет свести к минимуму влияние субъективного фактора, а также дает возможность перераспределить нагрузку сотрудников лаборатории, не расширяя штата при увеличении количества выполняемых исследований.

Преимущества использования ИНС:

1. Однозначная идентификация образца. Платформа оснащена датчиком считывания штрих-кодов с микропрепарата, что позволяет исключить ошибки при передаче данных с прибора в ЛИС и при внесении результатов.

2. Высокое качество исследований: ИНС определяет участок препарата с оптимальным количеством биологического материала, проводит просмотр не менее 50 полей зрения.

3. Выбор и хранение изображений «подозрительных» объектов для просмотра и валидации врачом-микроскопистом, который может оценить всю исследованную область мазка и редактировать найденные объекты.

4. Автоматизация наиболее рутинной и монотонной работы. Минимизация человеческого фактора при идентификации образца и внесении результатов в ЛИС. Перераспределение обязанностей персонала и сокращение фонда оплаты труда.

5. Архивация изображений всех просмотренных микропрепаратов. Подкрепление выданного ответа фотографией.

6. Возможность аргументированно решать спорные вопросы по результатам исследований.

Список литературы

1. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning // Nature. 2015. Vol. 521, N.7553, P. 436–444.
2. «Об утверждении перечней вредных и(или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и(или) опасными условиями труда» // Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 18.05.2020). Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 № 22111.
3. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология

(за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» // Приказ от 1 ноября 2012 г. № 572н.

4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016.

5. Abels E., Pantanowitz L., Aeffner F., et al. Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association // *The Journal of Pathology*. 2019. Vol. 249, N3. P. 286–294.

6. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G. ImageNet classification with deep convolutional neural networks // *Proc. Advances in Neural Information Processing Systems*. 2012. Vol. 25. P. 1090–1098.

7. Landau M.S., Pantanowitz L. Artificial intelligence in cytopathology: a review of the literature and overview of commercial landscape // *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2019. Vol. 8, N4. P. 230–241.

8. Szegedy Ch. Deep neural networks for object detection // *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2013.

9. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из уrogenитального тракта: Методические рекомендации для лечащих врачей. СПб.: Издательство Н-Л, 2007.

References

1. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436–44. DOI:10.1038/nature14539

2. "Approval of the lists of harmful and (or) dangerous production factors and works, in the performance of which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) and the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) of workers engaged in heavy work and work in harmful and (or) dangerous working conditions" // Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia from 12.04.2011 №302n (ed. from 18.05.2020) registered in the Ministry of Justice of Russia 21.10.2011 №22111 (In Russ).

3. "Approval of the Procedure of Medical Care in the Profile of Obstetrics and Gynecology (Except for the Use of Assisted Reproductive Technologies)" // Order №572n of November 1, 2012. (In Russ).

4. Federal Clinical Guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin Diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed, revised and supplemented. Moscow: Delovoy Express, 2016.

5. Abels E, Pantanowitz L, Aeffner F, et al. Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol*. 2019;249(3):286–94. DOI: 10.1002/path.5331

6. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Proc. Advances in Neural Information Processing Systems*. 2012(25):1090–8.

7. Landau MS, Pantanowitz L. Artificial intelligence in cytopathology: a review of the literature and overview of commercial landscape. *J Am Soc Cytopathol*. 2019;8(4):230–41. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.03.003

8. Szegedy C, Toshev A, Erhan D. Deep neural networks for object detection. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2013.

9. Savicheva AM, Sokolovsky EV, Domeika M. Order of microscopic examination of smears from the urogenital tract: Methodological recommendations for treating physicians. Saint Petersburg: Izdatelstvo N-L; 2007. (In Russ).

Поступила в редакцию / Received 18.09.2023

Принята к публикации / Accepted 15.11.2023

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Н. А. Липатова – 60 % участия в сборе материала, 20 % участия в оформлении статьи по правилам для авторов, 40 % участия в разработке концепции и дизайна статьи, 50 % участия в подготовке текста статьи, 50 % участия в написании абстракта на русском языке.

С. В. Столярова – 20 % участия в сборе материала, 20 % участия в оформлении статьи по правилам для авторов, 30 % участия в разработке концепции и дизайна статьи, 30 % участия в подготовке текста статьи, 50 % участия в написании абстракта на русском языке.

В. А. Сапожков – 60 % участия в оформлении статьи по правилам для авторов, 10 % участия в подготовке текста статьи, 100 % участия в написании абстракта на английском языке.

А. С. Чурилова – 30 % участия в разработке концепции и дизайна статьи, 10 % участия в подготовке текста статьи, 20 % участия в сборе материала.

Authors' contributions.

N. A. Lipatova – 60 % participation in the collection of material, 10 % participation in the design of the article according to the rules, 40 % participation in the development of the concept and design of the article, 50 % participation in the preparation of the article text, 50 % participation in writing an abstract in Russian

S. V. Stolyarova – 20 % participation in the collection of material, 10 % participation in the design of the article according to the rules, 30 % participation in the development of the concept and design of the article, 30 % participation in the preparation of the article text, 50 % participation in writing an abstract in Russian

V. A. Sapozhkov – 80 % participation in the design of the article according to the rules, 10 % participation in the preparation of the article text, 100 % participation in writing an abstract in English

A. S. Churilova – 30 % participation in the development of the concept and design of the article, 10% participation in the preparation of the article text, 20 % participation in the collection of material

Сведения об авторах / Information about authors



Наталья Алексеевна Липатова – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, медицинской директор ООО «Мобил Медикал Лаб», Москва, Россия.

Nataliya A. Lipatova – Candidate of Medical Sciences, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Director of LLC “Mobil Medical Lab”, Moscow, Russia.

E-mail: lna@mobil-med.org. **SPIN РИНЦ:** 9494-0287

ORCID: 0009-0003-9581-5500



Снежана Валерьевна Столярова – врач клинической лабораторной диагностики, генеральный директор ООО «Мобил Медикал Лаб», Москва, Россия.

Snezhana V. Stolyarova – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, CEO of LLC “Mobil Medical Lab”, Moscow, Russia.

E-mail: ssv@mobil-med.org.

ORCID: 0009-0006-8212-9810



Владислав Александрович Сапожков – инженер группы аналитических систем сервисного центра, ООО «Медика Продакт»; начальник Департамента Научно-исследовательской лаборатории клинических разработок Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия.

Vladislav A. Sapozhkov – Engineer of the analytical systems group of the service center LLC “Medica product”; Head of R&D Department, International Cytology School&Innovatory Medical School, Moscow, Russia.

E-mail: v.sapozhkov@westmedica.com. **SPIN РИНЦ:** 8362-2836

ORCID: 0000-0001-7894-2901



Анна Святославовна Чурилова – Руководитель группы разработки искусственного интеллекта отдела разработки ПО, ООО «Медика Продакт», Пермь, Россия.

Anna S. Churilova – Head of the Artificial Intelligence Development Group of the Software Development Department LLC “Medica Product”, Perm, Russia.

E-mail: a.churilova@westmedica.com. **SPIN РИНЦ:** 3029-5350

ORCID: 0000-0002-2247-6611