А.П. СТОЛБОВ,
ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

О КЛАССИФИКАЦИИ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ

УДК 61:656.251+ 615:47

Столбов А.П. ***О классификации рисков применения медицинского программного обеспечения в Евразийском экономическом союзе*** *(ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия)*

Аннотация. Рассмотрены правила классификации рисков медицинского программного обеспечения – программных медицинских изделий (ПМИ), принятые Международным форумом регуляторов медицинских изделий (IMDRF), в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) и Европейском союзе (ЕС). Описаны формальные модели указанных правил. Проведен сравнительный анализ классов риска ПМИ, примеры которых описаны в документах IMDRF, определенных по указанным правилам.

Ключевые слова: *медицинские изделия, медицинское программное обеспечение, программное медицинское изделие, классификация рисков применения программного медицинского изделия.*

UDC 61:656.251+ 615:47

Stolbov A.P. ***About the classification of risks of application of the medical software in the Eurasian economic union*** *(The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia)*

Abstract. The rules of classification of risks of medical software – Software as a Medical Device (SaMD), adopted by the International forum of regulators of medical devices (IMDRF), the Eurasian economic Union (EAEU) and the European Union (EU). Formal models of these rules are described. A comparative analysis of the risk classes of SaMD is done, examples of which are described in the documents IMDRF, defined by these rules.

Keywords: *medical devices, medical software, software as a medical device, classification of risks of application of software as a medical device.*

В декабре 2013 г. Международным форумом регуляторов медицинских изделий (МИ) (IMDRF, www.imdrf.org), в котором участвует и Российская Федерация, была введена специальная категория изделий «Software as a Medical Device» (SaMD) – «программное медицинское изделие» (ПМИ), предназначенное для применения в медицинских целях, самостоятельное прикладное программное средство (обеспечение, ПО), не являющееся составной частью какого-либо медицинского изделия (МИ) и не используемое для управления МИ [1–4]. Тем самым, подчеркнута новая роль ПО как функционального элемента современных медицинских технологий, и констатированы отличия жизненного цикла, природы рисков и организации применения ПМИ от традиционных МИ. Целевое назначение ПМИ реализуется исключительно путем использования продуцируемой им информации при принятии клинических (врачебных) решений и/или выполнении действий (манипуляций) с пациентом с диагностической, лечебной, реабилитационной или профилактической целью.

Далее термины «самостоятельное (автономное) программное обеспечение» [5], «stand alone software» [6], «программное обеспечение, (само) являющееся медицинским изделием», «software that are devices in themselves» [7] и «программное медицинское изделие» считаются синонимами и эквивалентом термина «Software as a Medical Device».

© А.П. Столбов, 2019 г.

Отнесение программного средства к ПМИ предполагает его обязательную государственную регистрацию как МИ с присвоением ему определенного класса риска. Класс риска МИ определяет, в частности, количество этапов, содержание и продолжительность регистрационных процедур, требования к разработчику (к сертификации системы менеджмента качества), возможности внесения изменений в МИ в уведомительном порядке без проведения экспертизы безопасности и др. [8–10].

Заметим, что принципиальным отличием ПМИ от материальных МИ является возможность их практического использования без (до) их предварительной государственной регистрации как МИ при проведении ретроспективного клинического аудита и экспертизы качества медицинской помощи, поскольку при этом не возникает какой-либо угрозы для жизни и здоровья пациентов – они используются исключительно только для оценки деятельности медицинских работников post factum. Законодательством и иными нормативными актами, регламентирующими обращение ПМИ, сегодня это не запрещено, и каких-либо специальных обязательных требований к такого рода ПО в настоящее время не установлено. Это делает возможным, при соответствующей организации и условиях, использовать данные с результатами подобного применения ПО для доказательства его безопасности, качества и эффективности при клинической оценке (валидации) перед его регистрацией как МИ.

До 1 января 2022 г. государства, входящие в Евразийский экономический союз (ЕАЭС), должны перейти на единые принципы и правила обращения МИ, в том числе ПМИ, утвержденные Евразийской экономической комиссией (ЕАЭК, www. eurasiancommission. org), которые, как это определено соглашением между государствами, должны соответствовать рекомендациям IMDRF. Критерии отнесения ПО к МИ в ЕАЭС приведены в [11] (далее – Критерии ЕАЭС; это отдельная, особая тема, см. например [12]).

Целью настоящей работы является сравнительный анализ правил определения класса риска ПМИ, рекомендованных IMDRF [2] (далее – Рекомендации IMDRF), принятых в ЕАЭС [5] (далее – Правила ЕАЭС) и в Европейском союзе (ЕС) [7, 13] (вводятся с 2020 г., далее – Регламенты ЕС/746, ЕС/745).

Следует отметить, что за основу Правил ЕАЭС были приняты директивы ЕС [6, 14], в качестве замены которым сейчас приняты указанные Регламенты ЕС. Критерии, правила и градация рисков МИ в перечисленных документах основаны на одинаковых принципах. Что касается США, то там сегодня используются несколько иные критерии, правила и классификации ПМИ, которые в настоящее время изменяются в направлении конвергенции с принципами IMDRF (см. www. fda. gov). При этом особое внимание уделяется медицинскому самомодифицируемому ПО, реализующему методы искусственного интеллекта и машинного обучения [15, 16] (семиотические системы по Поспелову Д.А.). Нынешние принципы нормативного регулирования обращения МИ, в том числе ПМИ, включая процедуры проведения испытаний, регистрации и эксплуатации, ориентированы на «статичные» изделия, изменения в которые могут вноситься только разработчиком с соответствующей предварительной оценкой их безопасности для пациента, что, очевидно, мало подходит для самомодифицируемого ПО, при том, что его применение в клинической практике уже доказало свою высокую эффективность, прежде всего при диагностике заболеваний. Каких-либо решений этой проблемы и регламентов пока нет, поэтому далее будем рассматривать только перечисленные выше документы IMDRF, ЕАЭС и ЕС, в которых описаны правила определения класса риска несамомодифируемого ПМИ.

Считается, что классы потенциального риска применения МИ, в том числе ПМИ, принятые в ЕАЭС: 1–2а – 2б – 3 (по возрастанию риска), в ЕС: I – IIa – IIb – III и A – B – C – D для МИ, предназначенных для in vitro диагностики (ИВД), и категории, на которые дифференцируются ПМИ в документах IMDRF: I – II – III – IV, взаимно сопоставимы и соответствуют друг другу, с учетом того, что: (а) в ЕАЭС и ЕС принята различная интерпретация классов риска для МИ, не предназначенных и предназначенных для ИВД; (б) в документах IMDRF используется единая категоризация рисков для ПМИ «не для ИВД» и «для ИВД» – они не выделяются в отдельные функциональные категории, как это сделано в ЕАЭС и в ЕС.

Далее классы риска будем обозначать кодами 1, 2а, 2б, 3 – для низкого, среднего, повышенного и высокого риска соответственно.

Критерии определения класса риска ПМИ условно можно разделить на: (а) функциональные – в зависимости от его назначения и клинической ситуации, в которой оно применяется; и (б) системные – в зависимости от его использования вместе с другими МИ.

Далее будем полагать, что применительно к ПМИ выражение:

– «Использование МИ с другим МИ» или «МИ предназначено для использования в сочетании с другим МИ» (СПИ) означает, что ПМИ обрабатывает и/или продуцирует данные, которые формируются и/или обрабатываются этим МИ (здесь и далее указаны условные буквенные обозначения соответствующих классификационных характеристик).

– «МИ связано с МИ» (СР) означает, что с помощью ПМИ осуществляется формирование или обработка данных, непосредственно передаваемых или получаемых от МИ (в синхронном, автоматическом режиме); «МИ не связано с МИ» означает отсутствие непосредственного обмена данными между МИ и ПМИ.

– «Управляет МИ или оказывает влияние на работу МИ» (УТ) означает непосредственное управление МИ с помощью ПО и/или формирование и передачу данных в МИ, которые определяют его режим работы, в автоматическом режиме без участия пользователя. Заметим, что в соответствии с п. 3.1 Рекомендаций IMDRF и пп. 19 и 23 Критериев ЕАЭС, если ПО предназначено для управления МИ или влияет на его использование, то оно не относится к ПМИ (может быть только частью (модулем) этого МИ или принадлежностью для него); в то же время, по регламентам ЕС такому ПО так же присваивается соответствующий класс риска [13, Annex VIII, p.3.3], [7, Annex VIII, p.1.4].

– «Контролирует работу МИ» (КТ) означает, что с помощью ПМИ в автоматическом режиме осуществляется контроль заданного режима работы (работоспособности) МИ и направление сообщения пользователю в случае его несанкционированного изменения или отказа, и при этом ПМИ не оказывает влияния на работу МИ (в МИ должна быть предусмотрена возможность передачи данных о режиме его работы во внешнее ПО).

– «МИ для ИВД имеет измерительную функцию» (ИФ) означает, что при выполнении исследования in vitro с помощью ПМИ, в автоматическом режиме и(или) с участием пользователя (человека), осуществляется обработка данных, сформированных МИ для ИВД, для получения окончательного результата исследования, представляемого в виде одного или нескольких клинически интерпретируемых показателей.

Совместное использование ПМИ + МИ в случаях, когда они непосредственно не взаимодействуют между собой, может осуществляться по следующим схемам:

1) МИ -> пользователь -> ПМИ, когда пользователь осуществляет ввод в ПМИ данных, сформированных МИ.

2) ПМИ -> пользователь -> МИ, когда пользователь применяет (управляет) МИ (включение / выключение, настройка, манипуляции), используя информацию, продуцируемую ПМИ (далее РУ – ручное управление МИ на основе информации, отображаемой ПМИ).

Во всех случаях использование ПМИ совместно с другим МИ должно быть указано в документации регистрируемого ПМИ.

В случаях, когда к ПМИ применимы критерии для разных классов риска, то ему присваивается тот класс, который соответствует наибольшему риску (см.п. 29 Правил ЕАЭС; аналогичные пункты есть также в Рекомендациях IMDRF (п. 7.1, 5-ый подпункт) и Регламентах ЕС/745 (Annex VIII, p.3.5) и ЕС/746 (Annex VIII, p.1.9).

Рекомендации IMDRF. Класс риска ПМИ определяется на основе классификационной матрицы «3 х 3» (таблица № 1) по сочетанию двух параметров, характеризующих:

1) Цель использования (назначение) информации, продуцируемой и предоставляемой ПМИ при оказании пациенту медицинской помощи (цель применения ПМИ – ЦП): ДЛ – постановка диагноза (ДИ) и/или лечебное воздействие / вмешательство (ЛВ); КМ – управление процессом ведения пациента (клинический менеджмент): оценка, прогноз и мониторинг состояния пациента; построение вариантов индивидуального плана обследования, лечения, реабилитации, профилактики; выделение, идентификация и ранжировка признаков заболевания; построение дерева решений для дифференциальной диагностики; проверка допустимости / совместимости врачебных назначений, расчет доз и др.; ИО – информационное обеспечение процесса ведения пациента (сбор, хранение и предоставление информации о пациенте (ИП); поиск, агрегация и предоставление ситуативно и клинически-релевантной справочной медицинской информации (СИ) о способах и средствах диагностики, лечения, профилактики и т.д.). Далее будем полагать, что если продуцируемая ПМИ информация используется для установления диагноза или назначения лечения, но при этом имеет предварительный характер (ПИ), требует уточнения и дополнения – ее недостаточно для принятия обоснованного клинического решения, либо используется для мониторинга (контроля)

состояния пациента (МФ), то целью применения ПМИ считается клинический менеджмент (КМ).

2) Клиническая ситуация (КлС), в которой применяется ПМИ; для оценки и идентификации указанной ситуации используется порядковая шкала из трех градаций: КС – **критическая ситуация** – при наличии у пациента критичного по времени для медицинского вмешательства заболевания или состояния, представляющего угрозу для его жизни и(или) опасность для общественного здоровья; СС – **серьезная ситуация** – когда медицинская помощь оказывается при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих опасность для здоровья пациента без явных признаков угрозы для его жизни и(или) опасности для общественного здоровья; НС – **ординарная (несерьезная) ситуация** – в случае незначительного, медленно и предсказуемо развивающегося заболевания (состояния), не представляющего особой опасности для пациента и общественного здоровья, либо медицинская помощь оказывается с профилактической целью.

Правила идентификации клинической ситуации можно описать в виде логических формул – определенных наборов булевых переменных, соответствующих классификационным характеристикам ситуации (здесь и далее номера формул соответствуют номерам пунктов в рассматриваемом документе):

р.5.2.1: УЖ $\vee$ СВ $\vee$ КВ $\vee$ ГВР $\vee$ РИЗ $\Rightarrow$ КлС = КС;

р.5.2.2: УЗ $\wedge$ ¬УЖ $\wedge$ ¬СВ $\wedge$ ¬КВ $\wedge$ ¬ГВР $\wedge$ ¬РИЗ $\Rightarrow$ КлС = СС;

р.5.2.3: ¬УЖ $\wedge$ ¬УЗ $\wedge$ ¬КВ $\wedge$ ¬СВ $\wedge$ ¬ГВР $\wedge$ ¬РИЗ $\Rightarrow$ КлС = НС;

где символы «$\vee$» и «$\wedge$» – это знаки логических операций «ИЛИ» (дизъюнкция) и «И» (конъюнкция), «¬» – знак логического отрицания «НЕ», «$\Rightarrow$» – знак логического следствия (импликации «если ..., то ...»); УЖ – жизнеугрожающее состояние, прогрессирующее, в том числе неизлечимое заболевание; КВ – критичное по времени для медицинского вмешательства состояние пациента; СВ – необходимость серьезного терапевтического и/или инвазивного вмешательства; ГВР – пациент из группы высокого риска по отношению к данному заболевания (состоянию) (дети и др.); РИЗ – имеется угроза распространения опасного инфекционного заболевания; УЗ – опасное для здоровья пациента заболевание (состояние) без явных признаков угрозы для жизни (умеренно прогрессирующее, часто излечимое заболевание). Формула р.5.2.1 означает, что при наличии хотя бы одного из факторов – классификационных характеристик ситуации, перечисленных в левой части выражения (УЖ, КВ, СВ, ГВР, РИЗ), клиническая ситуация идентифицируется как критическая (КлС = КС); формула р.5.2.2 – идентифицируется как серьезная (СС), если имеется опасность для здоровья пациента (УЗ), и при этом нет явной угрозы для его жизни (¬УЖ), пациенту не требуется экстренная медицинская помощь (¬КВ), нет необходимости в серьезном медицинском вмешательстве (¬СВ), он не относится к группе высокого риска (¬ГВР), отсутствует угроза распространения опасного инфекционного заболевания (¬РИЗ); формула р.5.2.3 – как ординарная (НС), при отсутствии явных угроз для жизни и здоровья пациента (¬УЖ $\wedge$ ¬УЗ) и всех других факторов, перечисленных выше.

В графах 2, 3 и 4 *таблицы 1* указаны коды классов риска и номера соответствующих критериев в п. 7.3 Рекомендаций IMDRF (критерий соответствует клетке матрицы – сочетанию «цель + ситуация»); в графе 5 перечислены категории предполагаемых пользователей ПМИ: ПП – имеет специальную медицинскую подготовку; СП – пациент, использующий ПМИ по назначению врача; НП – возможность (допустимость) применения ПМИ для самодиагностики / самолечения без назначения и контроля со стороны врача. Заметим, что если ПМИ предназначено для самостоятельного использования пациентом (СП) в серьезной ситуации (СС), то оно рассматривается

Таблица 1

Матрица классов риска ПМИ, принятая IMDRF

Клиническая ситуация	*Цель (назначение) использования предоставляемой ПМИ информации*			*Категории пользователей*
	Диагностика или лечение (ДЛ)	*Клинический менеджмент (КМ)*	*Информационное обеспечение (ИО)*	
1	2	3	4	5
Критическая (КС)	3, IV. i	2б, III. ii	2а, II. iii	ПП
Серьезная (СС)	2б, III. i	2а, II. ii	1, I. ii	ПП, СП
Ординарная (НС)	2а, II. i	1, I. i	1, I. iii	ПП, СП, НП

как ПМИ, применяемое в критической ситуации (КС) (см. примечание в п. 5.2.2 Рекомендаций IMDRF).

Класс риска ПМИ определяется его назначением и условиями применения и не зависит от того, взаимодействует ли оно с другими МИ, в том числе с ПМИ, или используется в качестве модуля в какой-либо системе (см. 7-ой подпункт в п. 7.1 Рекомендаций IMDRF). Аналогичные правила определения класса риска для совместно применяемых МИ декларированы и в регламентах ЕС/745 (Annex VIII, p.3.2), ЕС/746 (Annex VIII, p.1.2).

Правила ЕАЭС для ПМИ, не предназначенных для ИВД. В соответствии с п. 3 Правил самостоятельное ПО (ПМИ) рассматривается как активное МИ – критерии определения класса риска активного МИ (пп. 14–18) применяются также и к ПМИ (кроме ПМИ для ИВД). Отнесение самостоятельного ПО к активным МИ принято в Директиве ЕС 93/42/ЕЕС [6], на основе которой были разработаны Правила ЕАЭС. В Регламенте ЕС/745 также указано, что ПО считается активным МИ (п. 4 ст. 2), при этом, однако, для самостоятельного ПО приведены специальные, отдельные критерии определения класса риска, отличные от применяемых для активных МИ (см. далее). Для ПМИ, предназначенных для ИВД, критерии и правила определения класса риска в Правилах ЕАЭС описаны в виде специального пункта (п. 35). Заметим, что в [11], также как и в документах IMDRF, при описании критериев отнесения самостоятельно ПО к МИ оно не разделяется на категории «для ИВД» и «не для ИВД».

Правилами ЕАЭС установлено (п. 18), что все активные МИ имеют класс 1, за исключением случаев, описанных в пп. 14–17 Правил. Применительно к ПМИ критерии для указанных «исключений» можно представить в виде следующих логических формул (номера формул соответствуют номерам пунктов и подпунктов в Правилах ЕАЭС, при этом поскольку пп. 14(а), 14(б), 15(в) состоят из двух утверждений, они разделены на две формулы):

п. 14(а.1): ЛВ $\wedge$ ПЭ $\wedge$ $\neg$УЗ $\Rightarrow$ КР = 2а;

п. 14(а.2): ЛВ $\wedge$ ПЭ $\wedge$ УЗ $\Rightarrow$ КР = 2б;

п. 14(б.1): ЛВ $\wedge$ СПИ $\wedge$ СР $\wedge$ АТ $\wedge$ КТ $\wedge$ $КР_{МИ}$ = 2б $\Rightarrow$ КР = 2б;

п. 14(б.2): (ДИ $\vee$ ЛВ) $\wedge$ СПИ $\wedge$ СР $\wedge$ АИ $\wedge$ КТ $\Rightarrow$ КР = 3;

п. 15(а): ДИ $\wedge$ ПЭ $\Rightarrow$ КР = 2а;

п. 15(б): ДИ $\wedge$ СПИ $\wedge$ РЛ $\Rightarrow$ КР = 2а;

п. 15(в.1): (ДИ $\wedge$ РИ) $\vee$ (МФ $\wedge$ ЖВ $\wedge$ $\neg$(УЖ $\vee$ УЗ)) $\Rightarrow$ КР = 2а;

п. 15(в.2): МФ $\wedge$ ЖВ $\wedge$ (УЖ $\vee$ УЗ) $\Rightarrow$ КР = 2б;

п. 16: (ДИ $\vee$ ЛВ) $\wedge$ СПИ $\wedge$ ИИ $\wedge$ (РД $\vee$ (СР $\wedge$ КТ)) $\Rightarrow$ КР = 2б;

п. 28: СПИ $\Rightarrow$ КР = $КР_{МИ}$;

где запись вида КР = 2а в правой части формулы означает, что ПМИ присваивается класс риска 2а; вида $КР_{МИ}$ = 2б в левой части – что МИ, с которым используется ПМИ, имеет класс риска 2б; остальные логические переменные соответствуют следующим классификационным характеристикам: ЛВ и ДИ – цель (назначение) использования продуцируемой ПМИ информации (см. выше); ПЭ – передача энергии, под которой здесь понимается генерация с помощью ПМИ звукового потока, используемого при выполнении лечебных или диагностических процедур (см. пп. 14(а),15(а) и примеры № 6 и № 23 в таблице № 2; второе утверждение в п. 15(а) об освещении тела пациента к ПМИ не применимо); СПИ – признак совместного применения ПМИ с другим МИ; СР – ПМИ непосредственно взаимодействует с МИ («связан с МИ»); применение ПМИ совместно с активным МИ: АТ – терапевтическим; АИ – имплантированным в организм пациента; ИИ – генерирующим ионизирующее излучение; КТ – ПМИ контролирует режим работы активного МИ; применение ПМИ для: РЛ – представления распределения радиофармацевтических препаратов в организме пациента; РД – расчета дозы облучения, параметров режима работы активного МИ; МФ – контроля (мониторинга) показателей состояния пациента; ЖВ – жизненно важных физиологических показателей функции сердца, дыхания, центральной нервной системы; РИ – формируемая с помощью ПМИ информация имеет решающее значение при постановке диагноза – подформула (ДИ $\wedge$ РИ) в п. 15(в.1) означает «обеспечение прямой диагностики», под которым согласно Регламенту ЕС/745 (Annex VIII, p.3.7) понимается способность МИ предоставлять полную или решающую информацию для постановки диагноза; РУ – ручное управление МИ. Формула п. 28 означает, что если ПМИ предназначено для использования с другим МИ, то ему присваивается тот же класс риска, что и этому МИ. Пункт 17 Правил ЕАЭС не применим к ПМИ, поскольку рассматриваемый в нем риск связан с методом и конструкцией устройства для введения (выведения) веществ в(из) организм(а). Пункт 17 может быть применен, если полагать, что ПМИ используется для выбора указанного средства (активного МИ) и определения параметров (режима) его работы.

Регламент ЕС/745 (Annex VIII). Определение класса риска ПМИ, не предназначенного для ИВД, осуществляется в соответствии с критериями, описанными в р.3.3 и р.6.3 Rule 11 (состоит из 6 утверждений); при этом согласно р.6.3(6) во всех случаях ПМИ имеет класс риска 1, за исключением тех, которые можно описать в виде следующих формул:

р.6.3(1): (ДИ $\vee$ ЛВ) $\wedge$ $\neg$(УЖ $\vee$ УЗ) $\Rightarrow$ КР = 2а;
р.6.3(2): (ДИ $\vee$ ЛВ) $\wedge$ УЖ $\Rightarrow$ КР = 3;
р.6.3(3): (ДИ $\vee$ ЛВ) $\wedge$ $\neg$УЖ $\wedge$ (УЗ $\vee$ ХВ) $\Rightarrow$ КР = 2б;
р.6.3(4): МФ $\wedge$ $\neg$ЖВ $\wedge$ $\neg$(УЖ $\vee$ УЗ) $\Rightarrow$ КР = 2а;
р.6.3(5): МФ $\wedge$ ЖВ $\wedge$ (УЖ $\vee$ УЗ) $\Rightarrow$ КР = 2б;
р.3.3: СПИ $\wedge$ ((СР $\wedge$ УТ) $\vee$ ($\neg$СР $\wedge$ РУ)) $\Rightarrow$ КР = $КР_{МИ}$;

где УТ – признак непосредственного управления МИ с помощью ПМИ; ХВ – необходимость хирургического вмешательства; остальные логические переменные имеют тот же смысл, что и в формулах выше. Формула р.3.3 означает, что если ПМИ управляет МИ или влияет на его использование, то ПМИ присваивается тот же класс риска, что и МИ.

Класс риска ПМИ для ИВД. Критерии, используемые при определении класса риска МИ для ИВД, в Правилах ЕАЭС и Регламенте ЕС/746, в том числе для самостоятельного ПО, относимого к МИ, полностью идентичны.

В общем случае ПМИ для ИВД могут применяться, например, для: (а) учета полученных проб (биоматериалов); (б) формирования рабочего задания для МИ (анализатора); (в) автоматического или ручного ввода, учета и отображения результатов измерения свойств аналита, сопоставления результата с референтными интервалами; (г) визуализации и анализа изображений, полученных от цифровых микроскопов, выделения и идентификации объектов на изображении, наложения и(или) сопоставления изображений, выполнения геометрических и морфологических измерений и расчетов (например, подсчета клеток); (д) постаналитической обработки измерительной информации, анализа спектрограмм и т.п. для получения (расчета) клинически интерпретируемых показателей исследования; (ж) контроля за работоспособностью или режимом работы МИ для ИВД; (з) выбора методик и средств (МИ) для измерения свойств аналитов и т.д. Что касается применения ПМИ для клинической интерпретации результатов исследований in vitro – формирования заключений о диагнозе (заболевании, синдроме, состоянии), то такие ПМИ относятся к категории «ПМИ не для ИВД» и определение их класса риска осуществляется по правилам, описанным выше.

Правилами ЕАЭС установлено (п. 41), что все МИ для ИВД имеют класс 2а, за исключением случаев, перечисленных в пп. 36–40. Исходя из того, что ПМИ либо контролирует работу МИ для ИВД, либо осуществляет обработку измерительной информации, сформированной этим МИ, даже если ПМИ непосредственно с ним не связано, критерии определения класса риска ПМИ можно представить в виде следующих формул (их номера также соответствуют номерам пунктов Правил):

п. 35(а): ДИ $\wedge$ ИВ $\wedge$ СПИ $\wedge$ СР $\wedge$ КТ $\Rightarrow$ КР = $КР_{МИ}$;
п. 35(б): ДИ $\wedge$ ИВ $\wedge$ СПИ $\wedge$ $\neg$СР $\wedge$ ИФ $\Rightarrow$ КР = $КР^{МИ}_{МИ}$;
п. 40: ДИ $\wedge$ ИВ $\wedge$ $\neg$СР $\wedge$ $\neg$ИФ $\Rightarrow$ КР = 1;

где ИВ – признак применения ПМИ для обработки информации, сформированной МИ для ИВД; ИФ – признак наличия в ПМИ измерительной функции (см. выше); класс риска $КР_{МИ}$ медизделия для ИВД определяется в соответствии с пп. 36–40 Правил ЕАЭС в зависимости от целей исследования, вида биоматериала, вида и характера аналита. Здесь формула п. 35(а) означает, что если ПМИ предназначено для использования вместе с МИ для ИВД и непосредственно связано с ним (признаки СПИ и СР), и используется для контроля за режимом его работы (КТ), то ему присваивается тот же класс риска, что и МИ; формула п. 35(б) – если ПМИ предназначено для обработки измерительной информации, сформированной МИ для ИВД, но не связано с ним ($\neg$СР) и имеет измерительную функцию (ИФ), то ему присваивается такой же класс риска, как и у этого МИ; формула п. 40 – если ПМИ непосредственно не связано с МИ для ИВД и не имеет измерительной функции, то ему присваивается класс риска 1.

Таким образом, сравнительный анализ описанных выше правил позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Определение класса риска ПМИ по правилам IMDRF, ЕАЭС и ЕС осуществляется с учетом: (а) цели использования (назначения), значимости и достаточности объема продуцируемой ПМИ информации для принятия клинического решения, и (б) клинической ситуации, в которой применяется ПМИ при оказании медицинской помощи пациенту, где ситуация описывается с помощью параметров, характеризующих индивидуальный риск (угрозы) для жизни и здоровья пациента, а также риски (угрозы) для общественного здоровья.

2. Особенности жизненного цикла, различных способов распространения, вариантов системной

архитектуры и среды функционирования ПМИ, как программного средства (изделия), а также классы киберзащищенности МИ при этом в виде специальных классификационных характеристик не используются (не учитываются).

3. Правила определения класса риска ПМИ, рекомендованные IMDRF, принятые ЕАЭС и ЕС, различаются между собой составом и количеством классификационных характеристик, за исключением полностью идентичных специальных правил, принятых в ЕАЭС и в ЕС для ПМИ, применяемых для ИВД.

4. Рекомендации IMDRF имеют наиболее общий и универсальный, но при этом «рамочный» характер; используются единые (общие) критерии и правила определения класса риска ПМИ, предназначенных и не предназначенных для ИВД. В отличие от правил, принятых в ЕАЭС и ЕС, в Рекомендациях IMDRF не рассмотрены случаи совместного применения ПМИ с другими МИ.

5. Класс риска одного и того же ПМИ, определенный по указанным выше правилам, может быть различным.

В *таблице 2* представлены классы риска ПМИ, определенные по правилам IMDRF, ЕАЭС и ЕС, для примеров, описанных в [2]. Примеры пронумерованы в том порядке, в каком они приведены в указанном документе. В графе 2 таблицы в скобках перечислены основные классификационные характеристики ситуации и ПМИ; в графах 3, 4 и 5 кроме класса риска приведены также ссылки на соответствующие пункты правил (критерии); в графе 3 вместо номера критерия указаны обстоятельства применения ПМИ в виде сочетания «Цель (назначение) + Клиническая ситуация» (см. *таблицу 1*).

Таблица 2

Классы риска ПМИ в примерах, описанных в [2]

№	*Назначение (функции) ПМИ*	*Класс риска*		
		IMDRF	*ЕАЭС*	*ЕС*
1	2	3	4	5
1	Анализ диагностических изображений для принятия решения о лечении пациента с острым инсультом (ДИ, РИ, УЖ, КВ)	3 ДЛ-КС	2б 15(в.2)	3 6.3(2)
2	Построение карты патологических изменений поверхности кожи, вычисление их фрактальной размерности для определения, являются ли эти изменения злокачественными или доброкачественными (ДИ, УЖ)	3 ДЛ-КС	1 18	3 6.3(2)
3	Анализ данных спектроскопии спинномозговой жидкости с целью диагностики туберкулезного или вирусного менингита у детей (ДИ, ИВ, ГВР, РИЗ)	3 ДЛ-КС	3 35(б), 36	3 2.1
4	Интеграция и отображение данных с результатами иммунологических и бактериологических исследований для анализа и идентификации мутабельных патогенов, которые могут стать причиной вспышек пандемии при распространении посредством прямого контакта или другими способами (ДИ, ИВ, РИЗ)	3 ДЛ-КС	3 35(б), 36	3 2.1
5	Подача пациенту «будящего» звукового сигнала при обнаружении прерывистого дыхания во время сна, для чего используются микрофон и динамик смартфона (ЛВ, МФ, ЖВ, УЗ)	2б ДЛ-СС	2б 15(в.1)	2б 6.3(5)
6	Генерация аудиопотока при звуковой терапии для уменьшения эффекта шума в ушах (дополнительная терапия) (ЛВ, ПЭ, УЗ)	2б ДЛ-СС	2б 14(а.2)	2б 6.3(3)
7	Планирование радиационной терапии, расчет параметров (дозы) облучения опухоли определенного типа и локализации (ЛВ, ПИ, РД, ИИ, УЖ)	2б КМ-КС	2б 16, 28	2б 6.3(2)
8	Прогнозирование и оценка риска развития колоректального рака на основе имеющихся клинических данных пациента из группы высокого риска при разработке его индивидуального плана профилактических мероприятий (ДИ, ЛВ, ПИ, ГВР)	2б КМ-КС	1 18	1 6.3(6)
9	Мониторинг роста новообразований на коже путем анализа фотоизображений участков поверхности кожи и других клинических данных с целью определения (диагностики) того, являются ли они злокачественными (ДИ, ПИ, УЖ)	2б КМ-КС	1 18	3 6.3(2)

Продолжение таблицы 2

№	Назначение (функции) ПМИ	Класс риска		
		IMDRF	ЕАЭС	ЕС
1	2	3	4	5
10	Анализ данных о сердечном ритме (частоте сердечных сокращений) при диагностике аритмии у пациента (ДИ, ПИ, УЗ)	2а КМ–СС	2б 15(в.2)	2б 6.3(5)
11	Построение и визуализация индивидуальной анатомической 3D-модели на основе изображений компьютерной томографии, используемой для определения мест размещения катетеров или маркеров на внутренней части бронхиального дерева и в легочной ткани при планировании хирургической операции (ЛВ, ПИ, СВ)	2а КМ–СС	1 18	1 6.3(6)
12	Сбор информации о пациенте для последующего прогнозирования и оценки рисков инсульта и инфаркта миокарда при разработке индивидуального плана профилактических и лечебных мероприятий (ИП, ГВР, УЖ)	2а ИО-КС	1 18	1 6.3(6)
13	Интеграция и анализ результатов набора исследований (тестов) с использованием стандартизованных правил для формирования рекомендаций по диагностике определенных видов заболеваний и состояний (например, заболеваний почек, сердца, сосудов, анемии) (ИП, ДИ, ПИ, УЗ)	2а КМ–СС	1 18	2б 6.3(3)
14	Расчет пациентом, страдающим диабетом, болюсной дозы инсулина на основе данных о потреблении углеводов, уровне глюкозы в крови перед едой и ожидаемой физической активности (ЛВ, ПИ, УЗ, РД, СП)	2а КМ–СС	1 18	2б 6.3(3)
15	Сбор и накопление данных ЭКГ, о скорости ходьбы, о частоте сердечных сокращений, о пройденном расстоянии и местоположении при выполнении упражнений проходящим реабилитацию «кардиологическим» пациентом, для последующего анализа квалифицированным медицинским специалистом (ИП, УЗ)	1 ИО-СС	1 18	1 6.3(6)
16	Ведение пациентом дневника (журнала) симптомов, регистрация данных от пикфлоуметра, передача и накопление указанных данных для последующего анализа и прогнозирования приступов астмы (ИП, МФ, ЖВ, УЗ)	1 ИО-СС	1 18	1 6.3(6)
17	Анализ изображений, движения глаза пациента и иных сведений для последующего использования при диагностировании астигматизма (ДИ, ПИ)	1 КМ-НС	1 18	2а 6.3(1)
18	Сбор и анализ данных (симптомов) от пациента с целью прогнозирования и оценки риска развития мигрени (ИП, ДИ, ПИ)	1 КМ-НС	1 18	1 6.3(6)
19	Получение и накопление данных от аппарата ИВЛ об уровне углекислого газа в выдыхаемом пациентом воздухе в центральной базе данных для последующего анализа (ПИ, УЗ)	1 ИО-СС	1 18	1 6.3(6)
20	Регистрация и накопление (хранение) данных об артериальном давлении у пациента для последующего анализа (ПИ, УЗ)	1 ИО-СС	1 18	1 6.3(6)
21	Анализ цифровых изображений биологических жидкостей и гистологических препаратов, подсчет клеток, выполнение иных морфометрических измерений при проведении исследований in vitro (ДИ, ИВ, ПИ)	1 ИО-СС	≥ 2а 35–41	≥ 2а 2.1–2.6
22	Дистанционный мониторинг состояния здоровья пожилого пациента с коморбидными хроническими заболеваниями – автоматический сбор и передача данных от носимых датчиков на центральный сервер, автоматическое выявление (идентификация) признаков тахикардии, респираторных инфекций и иных заболеваний и передача соответствующих сообщений лицам, осуществляющим наблюдение и(или) уход за пациентом (МФ, ЖВ, УЗ)	1 ИО-СС	2б 15(в.2)	2б 6.3(5)
23	Самотестирование и оценка уровня слуха (потери слуха) пациентом при наличии и отсутствии внешнего шума, с помощью речевых тестов и вопросников (ДИ, СП)	1 ИО-СС	1 18	1 6.3(6)

Примечания. К примерам 2, 9, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23 – Низкий класс риска 1 по Правилам ЕАЭС установлен в соответствии с п. 18, поскольку остальные пункты формально к такому ПМИ не применимы. По этой же причине в примерах 11, 15, 16, 18, 19, 20, 23 класс риска 1 установлен и по правилам ЕС (см.р.6.3(6)).

К примерам 3, 4, 21. – Класс риска ПМИ для ИВД по правилам ЕАЭС и ЕС зависит от целей анализа, вида биоматериала и характера аналита, и в данном случае ПМИ может быть отнесено к классу 2а, 2б или 3.

К примеру 5 – Поскольку ПМИ используется пациентом самостоятельно (СП), то в данном случае более корректным было бы применение критерия IV. i для ситуации ДЛ-КС (см. примечание в п. 5.2.2 Рекомендаций IMDRF).

К примерам 6, 21, 23 – Не совсем понятно, почему данная клиническая ситуация отнесена к серьезной (СС).

К примеру 6 – В данном случае программно-технический комплекс <ПМИ + компьютер (смартфон) + наушники (динамик)> применяется в качестве терапевтического МИ, формирующего звуковой поток, воздействующий на органы слуха пациента (передача энергии человеку). Здесь компьютер и наушники – это комплектующие для ПМИ [17].

К примерам 8, 12, 18 – В правилах ЕАЭС нет специальных пунктов, применимых к ПМИ, предназначенных для оценки рисков заболеваний, прогнозирования состояния пациента, планирования процесса ведения пациента и т.д.

К примерам 13, 14 – (1) О классе риска в ЕАЭС см. примечание к примерам 8, 12, 18. (2) Класс риска 2б в ЕС установлен исходя из того, что клиническая ситуация отнесена к серьезной (СС) с угрозой для здоровья пациента (У3).

К примеру 21 – Отнесение ПМИ по функциональному назначению к категории ИО, а не к ДЛ или КМ, здесь, по-видимому, связано с тем, что речь идет исключительно только о выполнении морфометрических измерений (подсчет клеток и т.д.) – чисто технологических рутинных операций.

К примеру 22 – По правилам IMDRF, наверное, более корректной была бы идентификация данного случая как КМ–СС.

К примеру 23 – (1) По всей видимости, отнесение данного случая к ситуации ИО-СС, связано с тем, что результаты самотестирования для последующего анализа будут переданы (направлены) лечащему врачу. (2) Генерация (воспроизведение) речевого теста не считается передачей энергии органам слуха, поэтому п. 14(а) и п. 15(а) Правил ЕАЭС в данном случае не применимы.

Как видим, полного совпадения классов риска (категорий), присвоенных ПМИ по критериям и правилам IMDRF, ЕАЭС и ЕС нет – они равны только в 10 случаях из 23. При этом по правилам ЕАЭС и IMDRF классы не совпали в 11 случаях, причем в 8 случаях в ЕАЭС класс ниже; ЕС и IMDRF – в 10 случаях, и в ЕС класс ниже только в 3 случаях; ЕАЭС и ЕС – в 6 случаях, при этом в ЕС класс всегда выше.

Какие из правил – IMDRF, ЕАЭС или ЕС – позволяют более адекватно определить класс риска ПМИ – вопрос дискуссионный, однозначных аргументов и убедительных доказательств в пользу какого-то из них сегодня нет. Тем более, что правила априорного определения класса риска ПМИ разработаны «экспертным способом» по большей части «по аналогии» – как экстраполяция на ПМИ правил для активных МИ. Необходимы дополнительные исследования, данные о результатах применения ПМИ в клинической практике, прежде всего с точки зрения безопасности пациента. При этом, очевидно, на основе подходов, используемых IMDRF, необходимо также разработать адекватную функциональную классификацию ПМИ, которая бы учитывала, в том числе особенности самомодифицируемого ПО и рисков его применения эргатической парой Врач + ПМИ.

Следует заметить, что правила определения класса риска самостоятельного медицинского ПО, описанные в [18], в целом не соответствуют ни Правилам ЕАЭС, ни Рекомендациям IMDRF, ни Регламентам ЕС.

ВЫВОДЫ

1. Необходимо подготовить методические рекомендации по применению Правил ЕАЭС, включающие в том числе разъяснения, связанные с экстраполяцией критериев определения класса риска активных изделий на ПМИ, а также разработать таблицу соответствия (маппирования) классов риска ПМИ, определенных по Правилам ЕАЭС и Регламентам ЕС.

2. Представляется целесообразным гармонизировать, унифицировать и формализовать критерии и правила определения класса риска программного медицинского изделия, применяемые в ЕАЭС, с правилами ЕС и рекомендациями IMDRF.

3. В перспективе в состав критериев, используемых при определении класса риска ПМИ, необходимо включить классификационные характеристики, отражающие особенности ПМИ как программного средства, в том числе для самомодифицируемого ПО, для чего необходимо провести специальные исследования и разработать адекватную функционально-структурную классификацию ПМИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. IMDRF/SaMD WG/N10:2013 Software as a Medical Device: Key Definitions, 9 December 2013.
2. IMDRF/SaMD WG/N12:2014 Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations, 18 September 2014.
3. IMDRF/SaMD WG/N23:2015 Software as a Medical Device: Application of Quality Management System, 2 October 2015.
4. IMDRF/SaMD WG(PD1)/N41R3:2016 Software as a Medical Device: Clinical Evaluation, 13 December 2016.
5. Правила классификации медицинских изделий в зависимости от потенциального риска применения. – Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2015 № 173.
6. Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices (Amended by ... Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007).
7. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017.
8. Правила регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий. – Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12.02.2016 № 46.
9. Требования к внедрению, поддержанию и оценке системы менеджмента качества медицинских изделий в зависимости от потенциального риска их применения. – Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 10.11.2017 № 106.
10. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации медицинских изделий. – Приказ Росздравнадзора от 06.05.2019 № 3371.
11. Критерии отнесения продукции к медицинским изделиям в рамках ЕАЭС. – Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.11.2018 № 25.
12. *Столбов А.П.* О классификации рисков применения программного обеспечения медицинского назначения // Вестник Росздравнадзора. – 2017. – № 3. – С. 36–42.
13. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017.
14. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices.
15. Developing Software Precertification Program: A Working Model (v.1.0 – Jnuary 2019), U.S. Food & Drug Administration. – https://www.fda.gov/MedicalDevices/DigitalHealth/DigitalHealthPreCertProgram/.
16. Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence / Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) – Discussion Paper and Request for Feedback (02.04.2019–03.06.2019). – https://www.regulations.gov/document? D=FDA-2019-N-1185-0001.
17. Критерии разграничения элементов медицинского изделия, являющихся составными частями медицинского изделия, в целях его регистрации. – Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 24.07.2018 № 116.
18. Методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий (в части программного обеспечения) для государственной регистрации в рамках национальной системы. – М.: ЦМИКЭЭ, ВНИИИМТ Росздравнадзора, утверждены 24.08.2018. – 31 с.