

exbio

KOMBITEST TBNK 6-color
50 теста | Кат. № ED7733

IVD CE 2265

Инструкция за употреба (BG)

Версия: ED7733_IFU_v4_EN

Дата на издаване: 17-04-2025

Символи, използвани върху етикета на изделието

IVD	Медицинско изделие за инвитро диагностика		Ограничение на температурата
CE 2265	CE маркировка за съответствие Идентификационен номер на нотифицирания орган		Да се пази от слънчева светлина
	Производител	UKCA	UKCA маркировка
UDI	Уникален идентификатор на изделието		
	Вижте инструкцията за употреба		
	Съдържа достатъчно за <n> теста		
REF	Каталожен номер		
LOT	Код на партида		
	Годен до		

1. Предназначение

KOMBITEST TBNK 6-color е предназначен за откриване и преброяване на популации и подгрупи лимфоцити в човешка цяла кръв чрез проточна цитометрия.

Какво се открива и/или измерва

Изделието KOMBITEST TBNK 6-color открива и измерва относителните проценти и абсолютните бройки на човешки Т-клетки (CD3+), В-клетки (CD3-CD19+), NK-клетки (CD3-CD16+56+), помощни/индукторни (CD3+CD4+) и супресорни/цитотоксични (CD3+CD8+) подгрупи Т-клетки.

Функция на изделието

Изделието е предназначено за употреба при имунологичната оценка на нормални пациенти и може да подпомогне диагностицирането на пациенти, които имат или се подозира, че имат имунен дефицит.

Връзка с физиологично или патологично състояние

Честотите на популациите лимфоцити, измерени от изделието, могат да бъдат повлияни от различни патологични състояния, а оценката на техните проценти и бройки може да се използва при оценката на:

- CD3+/CD4+ помощни/индукторни Т-клетки при мониторинг на ХИВ ^(1, 4, 7, 9)
- CD3+/CD8+ цитотоксични Т-клетки при вирусни инфекции и наследствени имунодефицити ^(2, 3, 4, 11, 12, 15, 17)
- CD3-/CD19+ В-клетки при автоимунни заболявания ^(5, 6)
- CD3-/CD16+56+ NK-клетки при вроден имунитет и имунологичен дефект ^(13, 14)

Вид на изследването

Не е автоматизиран

Количествен

Изискван вид проба

Антикоагулирана проба от човешка периферна цяла кръв

Изследвана популация

Не е предназначен за конкретна популация.

2. Предвиден потребител

Изделието е предназначено само за професионална лабораторна употреба. Не е предназначено за изследване до пациента или самотестване.

Изисквания за квалификация

Предвиденият потребител трябва да притежава актуален опит в анализа на човешки клетки чрез проточна цитометрия, стандартни лабораторни

техники, включително умения за пипетиране, и безопасно и правилно боравене с проби от човешки произход.

Предвиденият потребител трябва да отговаря на стандарт EN ISO 15189 или на други приложими национални стандарти.

3. Принцип на изследването

Принципът на изследването се основава на откриването на свързването на моноклонално антитяло към специфична молекула (антиген), експресирана от определени човешки кръвни клетки. Моноклоналните антитела, използвани в изследването, са маркирани с различни флуорохроми, които се възбуждат от лазерен лъч от проточен цитометър по време на снемане на оцветена с антитела кръвна проба. Последващата флуоресценция (излъчване на светлина) от всеки флуорохром, присъстващ върху снета кръвна клетка, се събира и анализира от уреда. Интензивността на флуоресценцията е пряко пропорционална на плътността на експресия на антигена в клетката, което позволява разделянето на различни подгрупи клетки.

4. Доставен(и) реагент(и)

Съдържание

Изделието KOMBITEST TBNK 6-color е достатъчно за 50 теста и се доставя със следния реагент:

1 флакон (1 ml), съдържащ предварително смесена комбинация от моноклонални антитела, маркирани с флуорохром, CD3 FITC / CD16 PE + CD56 PE / CD45 PerCP-Cy™5.5 / CD4 PE-Cy™7 / CD19 APC / CD8 APC-Cy™7, разредени до оптимални концентрации във фосфатно-буфериран физиологичен разтвор (PBS) за стабилизиране, съдържащ 15 mM натриев азид и 0,2% говежди серумен албумин (BSA).

Състав

Таблица 1 Описание на активните компоненти

Антиген	Флуорохром	Клон	Изотип	Концентрация (µg/ml)
CD3	FITC	TB3	IgG2b	2
CD4	PE-Cy™7	MEM-241	IgG1	1.5
CD8	APC-Cy™7	LT8	IgG1	1.8
CD16	PE	3G8	IgG1	1.5
CD56	PE	LT56	IgG2a	1.5
CD19	APC	LT19	IgG1	2
CD45	PerCP-Cy™5.5	MEM-28	IgG1	3

5. Материали, необходими, но недоставени

Епруветки с кръгло дъно (12 x 75 mm)

Лизиращ разтвор на еритроцити (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., кат. № ED7066 или CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, кат. № BD303500)

Дейонизирана вода (реагентно качество)

Контролни клетки за процеса (Streck CD-Chex Plus®, кат. № 213323 или еквивалентен контрол на лизиращи се клетки)

6. Необходимо оборудване

Автоматична пипета с накрайници за еднократна употреба (20-100 µl) за пипетиране на пробата и реагентите

Дозатор за течности или пипета с накрайници за еднократна употреба (0,5-2 ml) за дозиране на лизиращия разтвор на еритроцити

Вортекс миксер

Хематологичен анализатор (за абсолютни бройки на клетките), способен да брои левкоцити (WBC) и лимфоцити на µl проба

Проточен цитометър с два лазерни източника на възбуждане (488 nm и ~635 nm), детектори за разсеяна светлина, оптични филтри и емисионни детектори, подходящи за събиране на сигнали от флуорохромите, посочени в Таблица 2.

Таблица 2 Спектрални характеристики на флуорохромите, използвани в изделието

Флуорохром	Възбуждане [nm]	Емисия [nm]
FITC	488	525
PE	488	576
PerCP-Cy™5.5	488	695
PE-Cy™7	488	780
APC	630 – 640	660
APC-Cy™7	630 - 640	780

ИЗВЕСТИЕ: Изделието е тествано на проточни цитометри BD FACSCanto™ II (BD Biosciences), DxFLEX (Beckman Coulter) и Sysmex XF-1600™ (Sysmex Corporation).

7. Съхранение и работа

Да се съхранява при 2-8 °C.

Да се избягва продължително излагане на светлина.

Да не се замразява.

Вижте Раздел 10 Процедура (Приготвяне на реагента) за информация относно стабилността по време на употреба и срока на годност след първо отваряне, заедно с условията на съхранение и стабилността на работните разтвори (когато е приложимо).

8. Предупреждения, предпазни мерки и ограничения на употреба

GHS класификация на опасностите

Вижте информационния лист за безопасност (ИЛБ), достъпен на страницата на продукта на www.exbio.cz, за пълна информация относно рисковете, свързани с химичните вещества и смеси, съдържащи се в Продукта, и как трябва да се работи с тях и да се изхвърлят.

Биологична опасност

Човешките биологични проби и проби от кръв, както и всички материали, влезли в контакт с тях, винаги се считат за инфекциозен материал.

Използвайте лични предпазни средства и предпазно оборудване, за да избегнете контакт с кожата, очите и лигавиците.

Спазвайте всички приложими закони, разпоредби и процедури за работа с инфекциозен материал и неговото изхвърляне.

Признаци на влошено качество

Нормалният външен вид на доставения реагент е бистра течност. Не използвайте реагента, ако забележите каквато и да е промяна във външния вид, например помътняване или признаци на утаяване.

Ограничение на употребата

Да не се използва след срока на годност, посочен върху етикетите на продукта.

9. Проба

Използвайте периферна венозна кръв, взета в контейнер за проби, класифициран като медицинско изделие, с антикоагуланта EDTA.

ИЗВЕСТИЕ: Определете абсолютната бройка левкоцити (WBC) и бройката лимфоцити в събраната кръвна проба с хематологичен анализатор. Самостоятелно изделието KOMBITEST TBNK 6-color не осигурява преброяване на абсолютни бройки клетки.

Кръвна проба с бройка левкоцити, надвишаваща 40×10^3 клетки/ μL , ще изисква разреждане с PBS преди обработката на пробата.

Обработете кръвната проба не по-късно от 24 часа след вземането. Съхранявайте пробата при лабораторна температура (20-25°C). Пробата не трябва да се охлажда.

Ендогенна интерференция

Въз основа на изследване на научната литература, източниците на ендогенна интерференция са идентифицирани в Таблица 3.

Таблица 3 Ендогенна интерференция на изделието

Ендогенна интерференция	Въздействие	Референция
Албумин	Албуминът може да интерферира при високи концентрации поради способността му да свързва, както и да освобождава големи количества лиганди.	18, 19, 35
Билирубин (иктер) (неконюгиран)	Билирубинът може да увеличи фоновата флуоресценция на клетките поради високата му автофлуоресценция.	22, 24, 28
Клетъчни отломки (след лизис)	Клетъчните отломки могат да дадат неточни бройки клетки и да намалят количеството на антиялото в изделието.	21, 25
Еритроцити	Недостатъчен лизис, наличието на еритроцити в пробата може да доведе до погрешно преброяване на клетки.	26
Хемоглобин	Хемолизираните проби могат да дадат погрешни резултати.	23
Човешки анти-мишеви антители	Лечението с моноклонално антияло може да даде погрешни резултати (способност за свързване с антигени на клетъчната повърхност).	20, 30, 31, 32, 33, 34
Имуноглобулини	Не могат да бъдат измити в едноплатформения метод и могат да дадат погрешна бройка на подгрупи лимфоцити.	21
Ревматоидни фактори	Наличието на RF интерферира с MIA (мултиплексни имунологични анализи).	27
Триглицериди	Високите циркулиращи нива на липиди могат да повлияят на анализа чрез проточна цитометрия на определени популации кръвни клетки.	29

Екзогенна интерференция

Проба, по-стара от 24 часа, може да даде погрешни резултати.

Охладена проба може да даде погрешни резултати.

Неправилно приготвяне на лизиращия разтвор на еритроцити (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., кат. № ED7066 или CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, кат. № BD303500) може да даде погрешни резултати. Следвайте инструкциите на производителя за употреба на лизиращия разтвор на еритроцити.

10. Процедура

Приготвяне на доставения(те) реагент(и)

Не е необходимо приготвяне на реагента.

Оставете реагента да достигне стайна температура преди употреба. Дръжте първичния контейнер на изделието сух.

Използвайте реагента директно от неговия оригинален първичен контейнер. Времето, през което реагентът е в употреба (изложен на светлина и повишена температура), не трябва да надвишава 4 часа на ден.

След първо отваряне реагентът запазва своите работни характеристики до срока на годност, ако се съхранява при посочените условия в оригиналния първичен контейнер.

ВНИМАНИЕ: Не разреждайте реагента.

Приготвяне на материалите, необходими, но недоставени

Разредете концентрирания лизиращ разтвор на еритроцити с дейонизирана вода съгласно инструкциите на производителя. Разреденият (1X) лизиращ разтвор на еритроцити е стабилен 1 месец, когато се съхранява в дозатор за течности или затворен контейнер при стайна температура.

Контрол на качеството

Използвайте Streck CD-Chex Plus® или еквивалентни контролни клетки като положителен процедурен контрол, за да се гарантира правилното функциониране на изделието по предназначение. Streck CD-Chex Plus® предоставя установени стойности за процент положителни и абсолютни бройки на Т-клетки, В-клетки, гранулоцити, моноцити и NK-клетки, включително две клинично значими нива на CD4+ клетки.

Оцветете контролните клетки с реагента KOMBITEST TBNK 6-color съгласно обработката на пробата, посочена в инструкцията за употреба. Проверете дали получените резултати (% положителни клетки) са в рамките на очаквания диапазон, посочен за използваната партида контролни клетки.

Оцветяване на пробата

1. За всяка проба етикетирайте епруветка с кръгло дъно (12 × 75 mm) със съответната идентификация на пробата.

2. Пипетирайте 20 µl реагент KOMBITEST TBNK 6-color на дъното на епруветката 12 x 75 mm.
3. Пипетирайте 50 µl добре разбъркана кръвна проба на дъното на епруветката.

ВНИМАНИЕ: Избягвайте пипетирането на кръв по стената на епруветката. Ако по стената на епруветката остане натривка или капка кръв, е възможно тя да не се оцвети с реагента или еритроцитите да не се лизират, а резултатът от теста да не е валиден.

4. Разбъркайте на вортекс и инкубирайте епруветката 20 минути при стайна температура на тъмно.
5. Добавете 500 µl разреден (1X) лизиращ разтвор в епруветката.
6. Разбъркайте на вортекс и инкубирайте епруветката 10 минути при стайна температура на тъмно.

Незабавно анализирайте оцветената проба на проточния цитометър. Ако оцветената проба няма да бъде анализирана незабавно, съхранявайте при 2-8 °C на тъмно и анализирайте в рамките на 24 часа.

ВНИМАНИЕ: Разбъркайте оцветената проба на вортекс непосредствено преди анализ на проточния цитометър, за да избегнете агрегати.

Анализ чрез проточна цитометрия

Проточният цитометър, избран за употреба с изделието KOMBITEST TBNK 6-color трябва редовно да се калибрира с помощта на флуоресцентни микрогранули, за да се осигури стабилна чувствителност на детекторите съгласно инструкциите на производителя на цитометъра.

Ако не се поддържа правилно, проточният цитометър може да даде неверни резултати.

Вижте спецификациите на производителя на цитометъра за лазери и флуоресцентни детектори съгласно характеристиките на възбуждане и емисия на флуорохромите в Раздел 6 Необходимо оборудване.

Настройте напреженията на съответните флуоресцентни детектори преди анализ на оцветената проба. Напрежението на PMT детектора трябва да се настрои достатъчно високо, така че минимален брой отрицателно оцветени събития да пречат на канал 0 по оста на флуоресценцията. Освен това напрежението на PMT детектора не трябва да надвишава стойности, при които положителните събития се притискат към дясната ос.

Компенсирайте сигналите на флуоресценцията между детекторите преди или след събирането на данни. Данните могат да бъдат погрешно

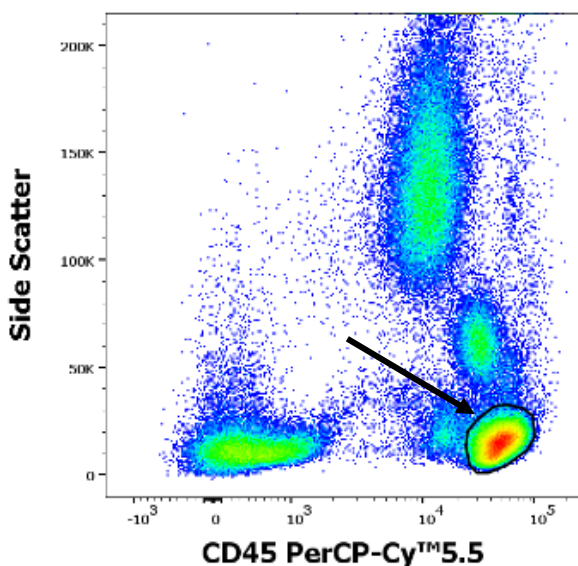
интерпретирани, ако сигналите на флуоресценцията са неправилно компенсирани или ако портите са позиционирани неточно.

За анализ на измерените данни е възможно да се използва софтуер на цитометъра, разработен от производителя, или софтуер, предназначен за офлайн анализ на данни от цитометрия (например FlowJo™, VenturiOne®, Infinicyt™).

Анализ на данни от KOMBITEST TBNK 6-color оцветената проба

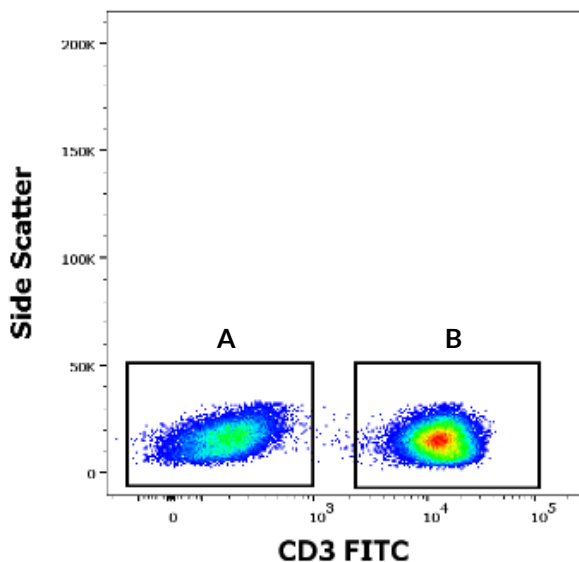
Визуализирайте компенсираните данни в графика на страничното разсейване (SSC) спрямо CD45 PerCP-Cy™5.5. Задайте порта за популацията CD45+ лимфоцити, както е показано на Фигура 1.

Фигура 1 Очертаване на популацията CD45+ лимфоцити (данни, получени на BD FACSCanto™ II)



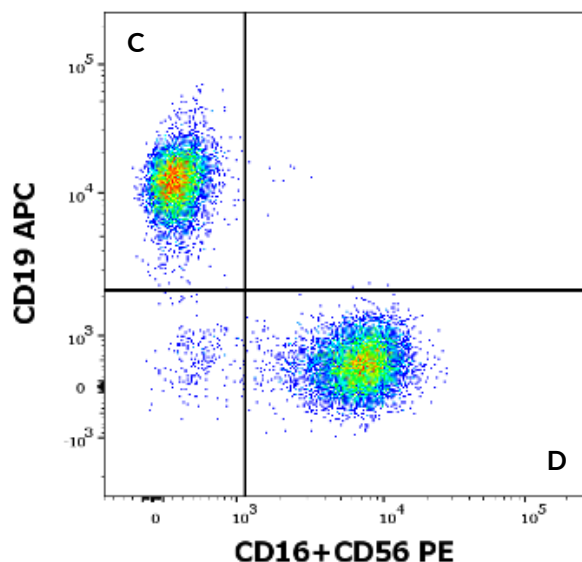
Начертайте оградените CD45+ лимфоцити в графика на страничното разсейване (SSC) спрямо CD3 FITC, както е показано на Фигура 2. Разделете CD3+ и CD3- лимфоцитите с помощта на подходящи порти. Изчислете процента на Т-клетките (CD3+; област В на Фигура 2) от всички лимфоцити.

Фигура 2 Разделяне на CD3+ и CD3- лимфоцити
(данни, получени на BD FACSCanto™ II)



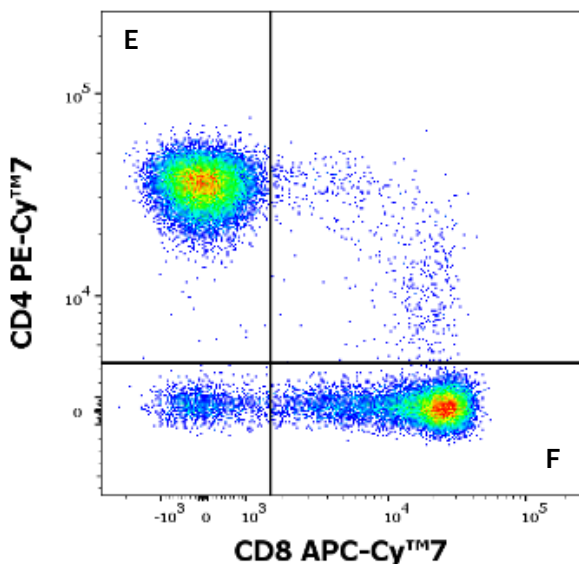
Начертайте оградените CD3- лимфоцити (област А на Фигура 2) като CD19 APC спрямо CD16+CD56 PE, както е показано на Фигура 3. Задайте подходящи порти и изчислете процента на В-клетките (CD16-CD56-CD19+; област С на Фигура 3) и естествените клетки убийци (NK) (CD16+CD56+CD19-; област D на Фигура 3) от всички лимфоцити.

Фигура 3 CD3- лимфоцити в точкова диаграма CD19 APC срещу CD16+CD56 PE (данни, получени на BD FACSCanto™ II)



Начертайте оградените Т-клетки (CD3+; област В на Фигура 2) като CD4 PE-Cy™7 спрямо CD8 APC-Cy™7, както е показано на Фигура 4. Задайте подходящи порти и изчислете процента на помощните/индукторни Т-клетки (CD4+CD8-; област Е на Фигура 4) и супресорни/цитотоксични Т-клетки (CD4-CD8+; област F на Фигура 4) от всички лимфоцити.

Фигура 4 CD3+ лимфоцити в точкова диаграма CD4 PE-Cy™7 срещу CD8 APC-Cy™7 (данни, получени на BD FACSCanto™ II)



Изчисление и интерпретация на аналитичните резултати

За да получите абсолютни бройки, използвайте абсолютната бройка лимфоцити, определена от хематологичен анализатор. Вижте инструкциите на производителя на хематологичния анализатор. Използвайте уравненията по-долу за изчисляване на абсолютната бройка на желаната подгрупа лимфоцити.

$$A \times \frac{B (\%)}{100 (\%)} = \text{Absolute count of required lymphocyte subset}$$

A = абсолютна бройка лимфоцити (данни от хематологичния анализатор; клетки/ μ l)

B = относителен процент на желаната подгрупа лимфоцити от всички лимфоцити

(данни от проточния цитометър; %)

11. Аналитични показатели

Специфичност

Антитялото TB3 разпознава човешкия CD3 антиген от комплекса TCR/CD3. Специфичността на антитялото е потвърдена от Съвета HCDM (работна среща HLDA XI).

Антитялото MEM-241 разпознава човешкия CD4 антиген (повърхностен гликопротеин CD4 на Т-клетки). Специфичността на антитялото е потвърдена от Съвета HCDM (работна среща HLDA VIII).

Антитялото LT8 разпознава човешкия CD8 антиген (димер, свързан с дисулфидна връзка, изразен като два хомодимера на CD8 алфа верига или хетеродимери на CD8 алфа/бета верига). Специфичността на антитялото е потвърдена от работни срещи HLDA (работна среща HLDA V⁽¹⁶⁾ и работна среща HLDA VII⁽⁸⁾).

Антитялото 3G8 разпознава човешкия CD16 антиген (нискоафинитетен имуноглобулинов Fc-гама рецептор тип III). Специфичността на антитялото е потвърдена от работна среща HLDA (работна среща HLDA V⁽¹⁶⁾).

Антитялото LT56 разпознава левкоцитната изоформа на човешкия CD56 антиген (молекула за клетъчна адхезия на неврони 1). Специфичността на антитялото е потвърдена от Съвета HCDM (работна среща HLDA X).

Антитялото LT19 разпознава човешкия CD19 антиген (трансмембранен гликопротеин CD19 на В-клетки). Специфичността на антитялото е потвърдена от Съвета HCDM (работна среща HLDA X).

Антитялото MEM-28 разпознава всички левкоцитни изоформи на човешкия CD45 (рецептор на протеин тирозин фосфатаза тип C). Специфичността на антитялото е потвърдена от работна среща HLDA (работна среща HLDA III⁽¹⁰⁾).

Точност

Точността на метода е измерена на проточен цитометър BD FACSCanto™ II и определена като сравнение на изделието KOMBITEST TBNK 6-color с подобен продукт, наличен на пазара, BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (кат. № 644611), чрез паралелно оцветяване на 30 здрави донори на кръв.

На проточни цитометри Beckman Coulter DxFLEX и Sysmex XF-1600™, точността на метода е определена чрез сравняване на резултатите от анализа на едни и същи кръвни проби от 39 здрави донори на кръв, оцветени с изделието KOMBITEST TBNK 6-color, съответно на проточни цитометри BC

DxFLEX и BD FACSCanto™ II и на проточни цитометри Sysmex XF-1600™ и BD FACSCanto™ II.

Точността на метода е подкрепена от паралелно оцветяване на 134 пациенти (вж. Таблица 7) с подозирано патологично състояние на имунната система. Параметрите на линейния регресионен анализ са предоставени в Таблицы 4-7.

Таблица 4 Линеен регресионен анализ за подгрупи лимфоцити при здрави донори (сравнение на изделието KOMBITEST TBNK 6-color с IVD продукта BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (кат. № 644611))

Подгрупа лимфоцити	Единица	n	Наклон	Пресечна точка	R ²
CD3+	%	30	1.0030	-0.0059	0.9942
	клетки/ μ l	30	0.9898	5.4635	0.9986
CD3+CD8+	%	30	0.9820	0.0029	0.9957
	клетки/ μ l	30	0.9723	8.959	0.9981
CD3+CD4+	%	30	0.9850	0.0035	0.9939
	клетки/ μ l	30	0.9850	6.5877	0.9975
CD3-CD16+CD56+	%	30	1.0085	-0.0017	0.9968
	клетки/ μ l	30	1.0192	-6.1863	0.9985
CD3-CD19+	%	30	0.9953	0.0033	0.9948
	клетки/ μ l	30	1.0189	1.6105	0.9925

n = брой кръвни проби

Таблица 5 Линеен регресионен анализ за подгрупи лимфоцити при здрави донори (сравнение на анализа на кръвни проби, оцветени с изделието ED7733 на Beckman Coulter DxFLEx с BD FACSCanto™ II)

Точност на измерването на ED7733 на Beckman Coulter DxFLEx					
Проточен цитометър Beckman Coulter DxFLEx спрямо проточен цитометър BD FACSCanto™ II					
Правилност на измерването					
Подгрупа лимфоцити	Единица	n	Наклон	Пресечна точка	R ²
CD3+	%	39	0.9822	0.0145	0.9879
	клетки /μl	39	0.9792	-24.255	0.9811
CD3+CD8+	%	39	1.0171	0.0052	0.9829
	клетки /μl	39	1.0478	-3.0975	0.9930
CD3+CD4+	%	39	0.9789	-0.001	0.9857
	клетки /μl	39	0.9768	-1.499	0.9929
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9727	0.0054	0.9815
	клетки /μl	39	0.9699	10.484	0.9886
CD3-CD19+	%	39	1.0212	-0.0047	0.9757
	клетки /μl	39	0.9767	-0.0385	0.9825

n = брой кръвни проби

Таблица 6 Линеен регресионен анализ за подгрупи лимфоцити при здрави донори (сравнение на анализа на кръвни проби, оцветени с изделието ED7733 на Sysmex XF-1600™ с BD FACSCanto™ II)

Точност на измерването на ED7733 на Sysmex XF-1600™					
Проточен цитометър Sysmex XF-1600™ спрямо проточен цитометър BD FACSCanto™ II					
Правилност на измерването					
Подгрупа лимфоцити	Единица	n	Наклон	Пресечна точка	R ²
CD3+	%	39	1.0058	0.0105	0.9918
	клетки /μl	39	1.0174	4.2861	0.9991
CD3+CD8+	%	39	1.0134	0.0015	0.9924
	клетки /μl	39	1.0346	-11.555	0.9976
CD3+CD4+	%	39	1.0017	0.0103	0.9963
	клетки /μl	39	1.0043	17.382	0.9981
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9889	-0.0039	0.9868
	клетки /μl	39	0.972	-3.4422	0.9903
CD3-CD19+	%	39	1.0162	-0.0039	0.9852
	клетки /μl	39	0.9777	0.1994	0.9898

n = брой кръвни проби

Таблица 7 Линеен регресионен анализ за подгрупи лимфоцити при пациенти с подозирани патологични състояния на имунната система (сравнение на изделието KOMBITEST TBNK 6-color с AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc. и вътрешен метод на акредитирана клинична лаборатория – коктейл от еднобагрено конюгирани антители от различни производители и анализ на BD FACSCanto™ II)

Подгрупа лимфоцити	Единица	n	Наклон	Пресечна точка	R ²
CD3+	%	134	1.032	-2.655	0.98
	клетки/μl	134	1.023	-0.047	0.97
CD3+CD8+	%	134	1.020	-0.803	0.98
	клетки/μl	134	1.055	-0.041	0.96
CD3+CD4+	%	134	1.014	-0.651	0.98
	клетки/μl	134	0.994	-0.005	0.98
CD3-CD16+CD56+	%	134	1.064	-0.400	0.98
	клетки/μl	134	1.080	-0.014	0.99
CD3-CD19+	%	134	1.027	-0.376	0.99
	клетки/μl	134	1.043	-0.010	1.00

n = брой кръвни проби

Линейност

Линейността на метода е проверена при 10 серийни разреждания на кръвна проба, обогатена с левкоцити (buffy coat). Клетъчните проби са оцветени с KOMBITEST TBNK 6-color в шест повторения. Пробите са анализирани с помощта на проточни цитометри BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEX и Sysmex XF-1600™. Установено е, че измерените данни за посочените подгрупи лимфоцити са линейни в диапазона на лимфоцитите 333-9492 клетки/μl при използване на BD FACSCanto™ II, 309-8693 клетки/μl при използване на Beckman Coulter DxFLEX и 86-6822 клетки/μl при използване на Sysmex XF--1600™. Подгрупите клетки бяха в диапазоните, посочени в Таблицы 8-10.

Таблица 8 Линейни диапазони на подгрупи лимфоцити, анализирани с BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II	
Подгрупа лимфоцити	Диапазон (клетки/μl)
CD3+	249 - 6594
CD3+CD8+	96 - 2560
CD3+CD4+	136 - 3628
CD3-CD16+CD56+	55 - 1525
CD3-CD19+	44 - 1342

Таблица 9 Линейни диапазони на подгрупи лимфоцити, анализирани с Beckman Coulter DxFLEX

Beckman Coulter DxFLEX	
Подгрупа лимфоцити	Диапазон (клетки/μl)
CD3+	243 - 6565
CD3+CD8+	102 - 2652
CD3+CD4+	128 - 3517
CD3-CD16+CD56+	64 - 1588
CD3-CD19+	41 - 1280

Таблица 10 Линейни диапазони на подгрупи лимфоцити, анализирани с Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™	
Подгрупа лимфоцити	Диапазон (клетки/μl)
CD3+	45 - 3513
CD3+CD8+	21 - 1507
CD3+CD4+	22 - 1742
CD3-CD16+CD56+	8 - 700
CD3-CD19+	7 - 567

Граница на откриване / граница на количествено определяне / гранична стойност на изследването

Данните за линейността са използвани за посочване на границата на откриване (LOD) и границата на количествено определяне (LOQ).

Границата на откриване е посочена като най-ниската ненулева стойност на абсолютна бройка клетки плус $3 \times SD$ (стандартно отклонение) за всяка подгрупа лимфоцити (вж. Таблицы 11-13).

Границата на количествено определяне е посочена като най-ниската стойност в диапазона на линейност на концентрациите на анализа, представена като абсолютна бройка на подгрупата лимфоцити, при която CV от шестте повторения не надвишава 10% и възстановяването е в диапазона 90%-110% (вж. Таблицы 11-13).

Резултатите от изследването не са уникално диагностични за конкретна клинична единица, поради което граничната стойност на изследването не може да бъде оценена.

Таблица 11 Граници на откриване и количествено определяне на BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II				
Подгрупа лимфоцити	Най-ниска ненулева бройка клетки (клетки/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (клетки/ μ l)	LOQ (клетки/ μ l)
CD3+	1	0,3 (0,1)	1.3	10
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1.6	96
CD3+CD4+	2	1,5 (0,5)	3.5	136
CD3-CD16+CD56+	1	1,2 (0,4)	2.2	55
CD3-CD19+	2	1,2 (0,4)	3.2	44

Таблица 12 Граници на откриване и количествено определяне на Beckman Coulter DxFLEx

Beckman Coulter DxFLEx				
Подгрупа лимфоцити	Най-ниска ненулева бройка клетки (клетки/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (клетки/ μ l)	LOQ (клетки/ μ l)
CD3+	1	0,6 (0,2)	1.6	9
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1.6	34
CD3+CD4+	2	1,2 (0,4)	3.2	43
CD3-CD16+CD56+	1	0,9 (0,3)	1.9	23
CD3-CD19+	2	1,5 (0,5)	3.5	41

Таблица 13 Граници на откриване и количествено определяне на Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™				
Подгрупа лимфоцити	Най-ниска ненулева бройка клетки (клетки/μl)	3×SD (SD)	LOD (клетки/μl)	LOQ (клетки/μl)
CD3+	1	0,12 (0,04)	1.12	5
CD3+CD8+	1	0,3 (0,1)	1.3	2
CD3+CD4+	1	0,3 (0,1)	1.3	8
CD3-CD16+CD56+	1	0,6 (0,2)	1.6	3
CD3-CD19+	1	0,3 (0,1)	1.3	7

Повторяемост

Повторяемостта на изследването е измерена на десет кръвни проби в шест повторения. Пробите са анализирани с помощта на проточни цитометри BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEx и Sysmex XF-1600™. Коефициентите на вариация (CV) са посочени в таблиците по-долу (Таблицы 14-16).

Таблица 14 Повторяемост на изделието на BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II					
Подгрупа лимфоцити	Единица	n	Средно	SD	%CV
CD3+	%	10	70.34	0.56	0.91
	клетки/μl	10	1396	10.22	
CD3+CD8+	%	10	23.11	0.27	1.25
	клетки/μl	10	453	5.23	
CD3+CD4+	%	10	41.06	0.53	1.36
	клетки/μl	10	808	9.71	
CD3-CD16+CD56+	%	10	16.35	0.40	2.43
	клетки/μl	10	289	7.20	
CD3-CD19+	%	10	11.63	0.25	2.31
	клетки/μl	10	227	4.78	

n = брой кръвни проби

Таблица 15 Повторяемост на изделието на Beckman Coulter DxFLEx

Beckman Coulter DxFLEx					
Подгрупа лимфоцити	Единица	n	Средно	SD	%CV
CD3+	%	10	70.80	0.61	0.95
	клетки/ μ l	10	1406	11.19	
CD3+CD8+	%	10	23.80	0.32	1.42
	клетки/ μ l	10	468	6.12	
CD3+CD4+	%	10	40.81	0.56	1.47
	клетки/ μ l	10	803	10.52	
CD3-CD16+CD56+	%	10	15.89	0.40	2.72
	клетки/ μ l	10	282	7.23	
CD3-CD19+	%	10	11.68	0.32	2.83
	клетки/ μ l	10	227	5.94	

n = брой кръвни проби

Таблица 16 Повторяемост на изделието на Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™					
Подгрупа лимфоцити	Единица	n	Средно	SD	%CV
CD3+	%	10	69.15	0.89	1.39
	клетки/ μ l	10	1151	14.62	
CD3+CD8+	%	10	23.12	0.36	1.72
	клетки/ μ l	10	389	6.11	
CD3+CD4+	%	10	41.09	0.70	1.76
	клетки/ μ l	10	680	11.39	
CD3-CD16+CD56+	%	10	18.40	0.56	2.71
	клетки/ μ l	10	313	9.45	
CD3-CD19+	%	10	10.62	0.35	3.37
	клетки/ μ l	10	173	5.56	

n = брой кръвни проби

Възпроизводимост

Възпроизводимостта на изследването на BD FACSCanto™ II и Beckman Coulter DxFLEX е измерена на 2 стабилизирани кръвни проби (CD-Chex Plus® и CD-Chex Plus® CD4 Low от STRECK). Възпроизводимостта на изследването на Sysmex XF-1600™ е измерена на 4 стабилизирани кръвни проби (CD-Chex Plus® и CD-Chex Plus® CD4 Low и допълнително IMMUNO-TROL Low Cells и IMMUNO-TROL Cells от Beckman Coulter). Пробите са измервани при едни и същи условия в продължение на 15 дни с помощта на 3 партии на изделието (по 5 дни всяка). Коефициентите на вариация (CV) са посочени в таблиците по-долу (Таблица 17-19).

Таблица 17 Възпроизводимост на изделието на BD FACSCanto™ II

Подгрупа лимфоцити	Материал	Единица	Средно	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	76.84	0.18	0.23
		клетки/μl	1896	4.39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.61	0.32	0.53
		клетки/μl	879	4.65	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.45	0.23	0.97
		клетки/μl	578	5.62	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.17	0.31	0.73
		клетки/μl	612	4.55	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	48.78	0.45	0.93
		клетки/μl	1203	11.15	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.53	0.26	2.11
		клетки/μl	182	3.84	
CD3-CD16+CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.76	0.22	2.03
		клетки/μl	265	5.39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.51	0.38	1.94
		клетки/μl	283	5.49	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.30	0.16	1.45
		клетки/μl	279	4.03	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	18.05	0.32	1.75
		клетки/μl	262	4.58	

Таблица 18 Възпроизводимост на изделието на Beckman Coulter DxFLEx

Подгрупа лимфоцити	Материал	Единица	Средно	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	77.17	0.21	0.27
		клетки/μl	1904	5.23	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.85	0.43	0.71
		клетки/μl	883	6.24	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.87	0.20	0.85
		клетки/μl	589	4.99	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.81	0.32	0.75
		клетки/μl	621	4.65	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	46.47	1.41	3.03
		клетки/μl	1146	34.77	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.16	0.53	4.37
		клетки/μl	176	7.71	
CD3-CD16+ CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.59	0.20	1.88
		клетки/μl	261	4.92	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.38	0.32	1.63
		клетки/μl	281	4.59	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.07	0.17	1.54
		клетки/μl	273	4.19	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.85	0.35	1.95
		клетки/μl	259	5.05	

Таблица 19 Възпроизводимост на изделието на Sysmex XF-1600™

Подгрупа лимфоцити	Материал	Единица	Средно	SD	CV (%)
CD3+	CD-Chex Plus®	%	78.50	0.33	0.43
		клетки/μl	1642	7.0	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.51	0.42	0.69
		клетки/μl	816	5.7	
	IMMUNO-TROL Cells	%	72.30	0.44	0.61
		клетки/μl	930	5.6	
CD3+CD8+	IMMUNO-TROL Low Cells	%	53.97	0.79	1.46
		клетки/μl	450	6.6	
	CD-Chex Plus®	%	22.39	0.20	0.88
		клетки/μl	468	4.1	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	41.85	0.54	1.29
		клетки/μl	565	7.3	
CD3+CD4+	IMMUNO-TROL Cells	%	24.06	0.28	1.14
		клетки/μl	309	3.5	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	33.99	0.76	2.23
		клетки/μl	283	6.3	
	CD-Chex Plus®	%	51.87	0.35	0.67
		клетки/μl	1085	7.2	
CD3+CD16+ CD56+	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.30	0.44	3.61
		клетки/μl	166	6.0	
	IMMUNO-TROL Cells	%	44.77	0.42	0.93
		клетки/μl	576	5.3	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	15.35	0.29	1.90
		клетки/μl	128	2.4	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	9.80	0.16	1.61
		клетки/μl	205	3.3	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.79	0.34	1.91
		клетки/μl	240	4.6	
	IMMUNO-TROL Cells	%	10.33	0.22	2.11
		клетки/μl	133	2.8	
CD3-CD19+	IMMUNO-TROL Low Cells	%	22.35	0.40	1.80
		клетки/μl	186	3.4	
	CD-Chex Plus®	%	10.06	0.17	1.74
		клетки/μl	210	3.7	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.70	0.31	1.61
		клетки/μl	260	4.2	
CD3-CD19+	IMMUNO-TROL Cells	%	12.92	0.32	2.48
		клетки/μl	166	4.1	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	17.31	0.51	2.97
		клетки/μl	144	4.3	

ИЗВЕСТИЕ: Всички данни за аналитичните показатели са измерени с помощта на лизиращия разтвор на еритроцити EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., кат. № ED7066).

За анализ чрез проточна цитометрия са използвани следните проточни цитометри, включително версия на софтуера:

BD FACSCanto™ II	BD FACSDiva Software – версия 8.0.2
Beckman Coulter DxFLEx	CytExpert for DxFLEx – версия 2.0.2.18
Sysmex XF-1600™	IPU Software – версия 0(0.09-00)

За абсолютни бройки клетки чрез метода с двойна платформа е използван хематологичен анализатор със следните спецификации:

Sysmex XN-1000™	IPU Software – версия 00-22(164)
-----------------	----------------------------------

За оценка на измерените данни е използвана следната аналитична платформа:

FlowJo™ (Becton, Dickinson and Company) - версия 10.9.0

12. Клинични показатели

Пациенти с първичен имунодефицит

Клинични данни са събрани в клиничен център от 30 пациенти с подозиран общ вариабилен имунодефицит (CVID). Клиничните показатели на изделието ED7733 са определени като сравнение на изделието KOMBITEST TBNK 6-color използвано с лизиращия разтвор на еритроцити EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., кат. № ED7066) с метод на акредитирана клинична лаборатория (AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc.).

Резултатите от оценката на имунния статус на пациентите са оценени по отношение на имунодефицита (Таблица 20).

Таблица 20 Клинични показатели на изделието KOMBITEST TBNK 6-color – пациенти с CVID

		Имунен статус, оценен с метода на акредитирана клинична лаборатория	
		Имунодефицит	Нормално състояние
Имунен статус, оценен с изделието KOMBITEST TBNK 6-color	Имунодефицит	24 пациенти	0 пациенти
	Нормално състояние	0 пациенти	6 пациенти

Пациенти с придобит имунодефицит

Клинични данни са събрани в клиничен център от 53 пациенти с потвърдена инфекция с вирус на човешката имунна недостатъчност (ХИВ). Клиничните показатели на изделието са определени като сравнение на изделието KOMBITEST TBNK 6-color, използвано с лизиращия разтвор на еритроцити EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., кат. № ED7066), с вътрешен метод на акредитирана клинична лаборатория (коктейл от еднобагрено конюгирани антитела от различни производители и анализ на BD FACSCanto™ II).

Резултатите от оценката на имунния статус на пациентите са оценени по отношение на имунодефицита (Таблица 21).

Таблица 21 Клинични показатели на изделието KOMBITEST TBNK 6-color – пациенти с ХИВ

		Имунен статус, оценен с вътрешния метод на акредитирана клинична лаборатория	
		Имунодефицит	Нормално състояние
Имунен статус, оценен с изделието KOMBITEST TBNK 6-color	Имунодефицит	28 от 29 пациенти*	0 пациенти
	Нормално състояние	0 пациенти	24 пациенти

ВНИМАНИЕ:

*Изделието KOMBITEST TBNK 6-color показва оцветяване, недостатъчно за отчетливо разделяне на Т-клетки (CD3+) при един (1) пациент с ХИВ в критично здравословно състояние.

13. Очаквани стойности

Референтен интервал

Таблица 22 Референтни интервали на здрави донори на кръв, измерени на BD FACSCanto™ II

Подгрупа лимфоцити	n	Единица	Диапазон		Медиана
			Мин	Макс	
CD3+	65	%	49.0	84.9	72.4
	65	клетки/μl	608	2415	1269
CD3+CD8+	65	%	10.4	40.2	22.2
	65	клетки/μl	127	1075	405
CD3+CD4+	65	%	28.1	62.6	43.3
	65	клетки/μl	321	1463	785
CD3-CD16+CD56+	65	%	3.5	38.9	15.8
	65	клетки/μl	84	1036	266
CD3-CD19+	65	%	5.4	25.0	10.6

	65	клетки/ μ l	74	404	209
--	----	-----------------	----	-----	-----

n = брой кръвни проби

Референтните интервали в Таблица 22 са установени при здрави пациенти, които са считани за донори на кръв съгласно законодателството на Чешката република, отговарящи на строги критерии за донор на кръв за кръвна банка. Данните са измерени на проточен цитометър BD FACSCanto™ II.

Конкретните референтни диапазони могат да варират в зависимост от региона и популацията, за която са установени стойностите. Поради тази причина лабораториите трябва да установят свои собствени нормални референтни интервали за подгрупите лимфоцити, идентифицирани с помощта на KOMBITEST TBNK 6-color, от местната популация от нормални донори поради вариации в стойностите, свързани с възрастта, пола, клиничните характеристики и етническата принадлежност.

14. Ограничения

Изделието KOMBITEST TBNK 6-color не е валидирано за употреба в проби, взети с антикоагуланти хепарин или киселинен цитрат декстроза (ACD) при определяне на относителни и абсолютни бройки.

Изделието KOMBITEST TBNK 6-color не е предназначено за скрининг и/или фенотипизиране на проби от левкемия и лимфом.

Абсолютните бройки не са съпоставими между лаборатории, използващи различно оборудване от различни производители.

15. Референции

- 1) Bensussan, A et al. Significant enlargement of a specific subset of CD3+CD8+ peripheral blood leukocytes mediating cytotoxic T-lymphocyte activity during human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 15;90(20):9427-30. doi: 10.1073/pnas.90.20.9427.
- 2) Boldt, A et al. Eight-color immunophenotyping of T-, B-, and NK-cell subpopulations for characterization of chronic immunodeficiencies. *Cytometry B Clin Cytom* 2014 May;86(3):191-206. doi:10.1002/cyto.b.21162.
- 3) de Saint Basile, G et al. Severe combined immunodeficiency caused by deficiency in either the delta or the epsilon subunit of CD3. *J Clin Invest*. 2004 Nov;114(10):1512-7. doi: 10.1172/JCI22588.
- 4) Giorgi, J V. Characterization of T lymphocyte subset alterations by flow cytometry in HIV disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Mar 20;677:417-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb38803.x.
- 5) Iwatani, Y et al. Decreases in alpha beta T cell receptor negative T cells and CD8 cells, and an increase in CD4+ CD8+ cells in active Hashimoto's disease

- and subacute thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 1992 Mar;87(3):444-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb03017.x.
- 6) Kucuksezer, U C et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021 Feb 25;12:622306. doi: 10.3389/fimmu.2021.622306.
 - 7) Li, Y et al. AIDS prevention and control in the Yunnan region by T cell subset assessment. *PLoS One.* 2019 Apr 18;14(4):e0214800. doi: 10.1371/journal.pone.0214800.
 - 8) Mason, D et al, eds.: *Leucocyte Typing VII: White Cell Differentiation Antigens: Proceedings of the Seventh International Workshop and Conference Held in Harrogate, United Kindom: Oxford University Press; 2002.*
 - 9) McCarty, B et al. Low Peripheral T Follicular Helper Cells in Perinatally HIV-Infected Children Correlate With Advancing HIV Disease. *Front Immunol.* 2018 Aug 24;9:1901. doi: 10.3389/fimmu.2018.01901.
 - 10) McMichael AJ, ed. *Leucocyte Typing III: 54 White Cell Differentiation Antigens.* New York, NY: Oxford University Press; 1987.
 - 11) Monafu, W J et al. A hereditary immunodeficiency characterized by CD8+ T lymphocyte deficiency and impaired lymphocyte activation. *Clin Exp Immunol.* 1992 Dec;90(3):390-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05856.x.
 - 12) North, M E et al. Primary defect in CD8+ lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28+ ('cytotoxic') and CD28- ('suppressor') CD8+ subsets. *Clin Exp Immunol.* 1998 Jan;111(1):70-5. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00479.x.
 - 13) Orange, J S. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020.
 - 14) Orange, J S. How I Manage Natural Killer Cell Deficiency. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):13-23. doi: 10.1007/s10875-019-00711-7.
 - 15) Picat, M Q et al. T-cell activation discriminates subclasses of symptomatic primary humoral immunodeficiency diseases in adults. *BMC Immunol.* 2014 Mar 12;15:13. doi: 10.1186/1471-2172-15-13.
 - 16) Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al, eds.: *Leucocyte Typing V: White Cell Differentiation Antigens.* New York, NY: Oxford University Press; 1995.
 - 17) van Dongen, J J M et al. EuroFlow-Based Flowcytometric Diagnostic Screening and Classification of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. *Front Immunol.* 2019 Jun 13;10:1271. doi: 10.3389/fimmu.2019.01271.
 - 18) Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev.* 2004 May;25(2):105-20. PMID: 18458713; PMCID: PMC1904417.

- 19) Selby C. Interference in immunoassay. *Ann Clin Biochem.* 1999 Nov; 36 (Pt 6):704-21. doi: 10.1177/000456329903600603. PMID: 10586307.
- 20) Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999 Jul;45(7):942-56. Erratum in: *Clin Chem* 2000 Oct;46(10):1722. PMID: 10388468.
- 21) Higgins J, Hill V, Lau K, Simpson V, Roayaei J, Klabansky R, Stevens RA, Metcalf JA, Baseler M. Evaluation of a single-platform technology for lymphocyte immunophenotyping. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Oct;14(10):1342-8. doi: 10.1128/CVI.00168-07. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761524; PMCID: PMC2168127.
- 22) Htun NM, Chen YC, Lim B, et al. Near-infrared autofluorescence induced by intraplaque hemorrhage and heme degradation as marker for high-risk atherosclerotic plaques. *Nat Commun.* 2017;8(1):75. Published 2017 Jul 13. doi:10.1038/s41467-017-00138-x
- 23) de Jonge G, Dos Santos TL, Cruz BR, Simionatto M, Bittencourt JIM, Krum EA, Moss MF, Borato DCK. Interference of in vitro hemolysis complete blood count. *J Clin Lab Anal.* 2018 Jun;32(5):e22396. doi: 10.1002/jcla.22396. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29396875; PMCID: PMC6817011.
- 24) Haga Y, Kay HD, Tempero MA, Zetterman RK. Flow cytometric measurement of intracellular bilirubin in human peripheral blood mononuclear cells exposed to unconjugated bilirubin. *Clin Biochem.* 1992 Aug;25(4):277-83. doi: 10.1016/0009-9120(92)80033-d. PMID: 1381998.
- 25) Lam WK, Law YFW, Yip SF. Resolution of platelet count interference due to cytoplasmic fragments of leukaemic cells by flow cytometry in acute myeloid leukaemia. *Int J Lab Hematol.* 2022 Dec;44(6):983-985. doi: 10.1111/ijlh.13859. Epub 2022 May 3. PMID: 35504732.
- 26) Hervé Lecoœur, Marie-Lise Gougeon, Comparative analysis of flow cytometric methods for apoptosis quantitation in murine thymocytes and human peripheral lymphocytes from controls and HIV-infected persons Evidence for interference by granulocytes and erythrocytes, *Journal of Immunological Methods*, Volume 198, Issue 1, 1996, Pages 87-99, ISSN 0022-1759, [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(96\)00148-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(96)00148-2).
- 27) Bartels EM, Falbe Wätjen I, Littrup Andersen E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Ribel-Madsen S. Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions. *Arthritis.* 2011;2011:741071. doi: 10.1155/2011/741071. Epub 2011 Jun 22. PMID: 22046523; PMCID: PMC3200114.
- 28) XUE Yan, XU Li, DANG Liheng, WANG Chao, CUI Yaqiong, WANG Ping, WANG Ning, ZHANG Xinjie, LIU Yang. Interference of high levels of bilirubin

- on lymphocyte subset determination in peripheral blood by flow cytometry and its elimination methods[J]. *Laboratory Medicine*, 2022, 37(12): 1169-1173
- 29) van Ierssel SH, Hoymans VY, Van Craenenbroeck EM, Van Tendeloo VF, Vrints CJ, et al. (2012) Endothelial Microparticles (EMP) for the Assessment of Endothelial Function: An In Vitro and In Vivo Study on Possible Interference of Plasma Lipids. *PLOS ONE* 7(2): e31496.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031496
 - 30) Yasmine Van Caeneghem, Stijn De Munter, Paola Tieppo, Glenn Goetgeluk, Karin Weening, Greet Verstichel, Sarah Bonte, Tom Taghon, Georges Leclercq, Tessa Kerre, Reno Debets, David Vermijlen, Hinrich Abken & Bart Vandekerckhove (2017) Antigen receptor-redirected T cells derived from hematopoietic precursor cells lack expression of the endogenous TCR/CD3 receptor and exhibit specific antitumor capacities, *Oncolmunology*, 6:3, DOI: 10.1080/2162402X.2017.1283460
 - 31) Lamia Achour, Mark G. H. Scott, Hamasseh Shirvani, Alain Thuret, Georges Bismuth, Catherine Labbé-Jullié, Stefano Marullo; CD4-CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface. *Blood* 2009; 113 (9): 1938–1947. doi:
https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141275
 - 32) A. Stronkhorst, G. N. J. Tytgat & S. J. H. Van Deventer (1992) CD4 Antibody Treatment in Crohn's Disease, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27:sup194, 61-65, DOI: 10.3109/00365529209096029
 - 33) Zinzani, P.L., Minotti, G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 148, 177–190 (2022).
https://doi.org/10.1007/s00432-021-03833-x
 - 34) Whiteman KR, Johnson HA, Mayo MF, Audette CA, Carrigan CN, LaBelle A, Zukerberg L, Lambert JM, Lutz RJ. Lorvotuzumab mertansine, a CD56-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against small cell lung cancer in human xenograft models. *MAbs*. 2014 Mar-Apr;6(2):556-66. doi: 10.4161/mabs.27756. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24492307; PMCID: PMC3984343.
 - 35) J Frengen, B Kierulf, R Schmid, T Lindmo, K Nustad, Demonstration and minimization of serum interference in flow cytometric two-site immunoassays, *Clinical Chemistry*, Volume 40, Issue 3, 1 March 1994, Pages 420–425,
https://doi.org/10.1093/clinchem/40.3.420

16.Обобщение на безопасността и показателите

Обобщението на безопасността и показателите ще бъде достъпно в базата данни Eudamed на <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>.

Дотогава обобщението на безопасността и показателите е достъпно при поискване.

17. Използване на търговски марки на трети страни

BD FACSCanto™ II, BD FACSLytic™, BD Multitest™ и FlowJo™ са регистрирани търговски марки на Becton, Dickinson and Company. CD-Chex Plus® е регистрирана търговска марка на Streck. Cy™ е регистрирана търговска марка на Cytiva. CyLyse™ FX, Sysmex XN-1000™ и Sysmex XF-1600™ са регистрирани търговски марки на Sysmex Corporation. VenturiOne® е регистрирана търговска марка на Applied Cytometry. Infinicyt™ е регистрирана търговска марка на Cytognos S.L..

18. История на ревизиите

Версия 4, ED7733_IFU_v4

Корекция на текст в раздел "Връзка с физиологично или патологично състояние". По-точно описание на глава 13. Очаквани стойности - Референтен интервал.

19. Производител

EXBIO Praha, a.s.

Nad Safinou II 341

25250 Vestec

Чешка република

Информация за контакт

info@exbio.cz

technical@exbio.cz

orders@exbio.cz

www.exbio.cz

20. Упълномощени представители

Отговорно лице във
Великобритания

Sysmex UK Ltd

Sysmex House

Garamonde Drive

Wymbush

Milton Keynes

MK8 8DF

Великобритания

☎ +44 (0)333 3203460

✉ info@sysmex.co.uk

ИЗВЕСТИЕ: Всеки сериозен инцидент, възникнал във връзка с изделието, трябва да бъде докладван на производителя и на местния компетентен орган.