

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

«Утверждено»
на Методическом Совете Университета
Протокол № 65
от «05» октября 2020
Проректор по учебной работе
проф., д.м.н. Яременко А.И.



**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ**

Повышение квалификации «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)»,
18 ч
(наименование дисциплины)

По специальности «ГЕМАТОЛОГИЯ» 31.08.29

Для врачей по специальностям
Анестезиология-реаниматология 31.08.02
Гематология 31.08.29
Детская онкология 31.08.14
Клиническая лабораторная диагностика 31.08.05
Общая врачебная практика 31.08.54
Онкология 31.08.57
Педиатрия 31.08.19
Терапия 31.08.49
Трансфузиология 31.08.04
(наименование и код специальности)

Факультет **Послевузовского образования**
(наименование факультета)

Кафедра **Гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии**
(наименование кафедры)

Санкт-Петербург
2020 г

Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по специальностям (далее – учебный план) Гематология, Онкология, Детская онкология, Общая врачебная практика, Педиатрия, Терапия, Трансфузиология, Клиническая лабораторная диагностика, Анестезиология-реаниматология, подготовленная профессором Кулагиным А.Д., доцентом Моисеевым И.С., работающими на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в соответствии с государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования, утвержденным Приказ Минобрнауки России от 25.08.2014 N 1071 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.29 Гематология (уровень подготовки кадров высшей квалификации)" (Зарегистрировано в Минюсте России 29.10.2014 N 34516) (далее - ФГОС); приказом Минздрава России от 07.10.2015 N 700н "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2015 N 39696) и на основании примерной программы повышения квалификации по гематологии.

ДПП ПК обсуждена на заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии «28» августа 2020 года, протокол **№2020/08 - 12**

И.о. заведующего кафедрой гематологии,
трансфузиологии и трансплантологии
ФПО с курсом детской онкологии, профессор, д.м.н.

А.Д. Кулагин

ДПП ПК рассмотрена на цикловой методической комиссии по послевузовскому образованию и утверждена на Ученом Совете факультета послевузовского образования от «29» сентября 2020 года, протокол **№ 4.**

Председатель Ученого совета факультета
послевузовского образования,
профессор, д.м.н.

Н.Л. Шапорова

ОПИСЬ КОМПЛЕКТА ДОКУМЕНТОВ
дополнительной профессиональной программы повышения квалификации врачей
«Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором CAR-T» со сроком освоения
18 академических часов

№ п/п	Наименование документа
	Титульный лист
1.	Актуальность и основание разработки программы
2.	Цель программы
3.	Общие положения
4.	Планируемые результаты обучения
5.	Требования к итоговой аттестации
6.	Требования к материально-техническому обеспечению
7.	Структура программы
8.	Учебный план дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором CAR-T»
9.	Рабочие программы учебных модулей

Преподаватели курса:

- Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
- Моисеев Иван Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
- Попова Марина Олеговна, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

1. АКТУАЛЬНОСТЬ И ОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ ПРОГРАММЫ

С 2019 года в Российской Федерации начато практическое использование технологии Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T). CAR-T терапия основана на генетической модификации, в результате которой на поверхности Т-клеток экспрессируется гибридный рецептор, состоящий из Fc фрагмента антитела к опухолевому антигену, линкера и внутриклеточной части Т-клеточного рецептора с присоединенной костимуляторной молекулой. Данная конструкция в отличие от нативных Т-клеток обеспечивает активацию и противопухолевый ответ по всех случаях встречи такой модифицированной клетки с антигеном. После генетической модификации и встраивания химерной конструкции в Т-клетки происходит их *ex vivo* экспансия для достижения целевых показателей клеточности терапевтического продукта. На сегодняшний день одобрены и зарегистрированы для клинического применения в США и странах Европы CAR-T только к CD19 для лечения рефрактерного острого лимфобластного лейкоза и лимфопролиферативных заболеваний. Тем не менее, на разных стадиях клинической разработки находятся CAR-T для лечения рака легких, мезотелиомы, миеломы, саркомы, нейробластомы, опухолей мозга. Таким образом, спектр показаний и зона применения CAR-T в онкологии и гематологии будет только расширяться. Уже на сегодняшний день около 100-300 пациентов в год являются кандидатами для проведения терапии коммерчески доступными препаратами, а с расширением показаний количество таких пациентов может возрасти до нескольких тысяч в год.

В отличие от химиотерапии, таргетной терапии и терапии моноклональными антителами, которые применяются в онкологии и гематологии, CAR-T терапия требует особых программ мониторинга эффективности, мониторинга побочных эффектов, знание основ диагностики и лечения главного нежелательного явления CAR-T – синдрома выброса цитокинов, мониторинга эффективности в позднем периоде после введения. Все эти аспекты требуют специальных знаний, позволяющих избежать тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, правильно комбинировать с другими видами терапии, выявлять и своевременно направлять на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток пациентов после CAR-T терапии, которым она показана. В настоящий момент в Российской Федерации отсутствуют циклы повышения квалификации, направленные исключительно на обучение использования CAR-T терапии, поэтому создание программы ДПО актуально и своевременно.

Ведение пациентов, получающих CAR-T терапию, требует решения сразу комплекса задач: диагностики, включая оценку экспрессии целевых антигенов, оценку сопутствующей патологии и осложнений предшествующей терапии, выполнение протокола введения клеток, проведение мониторинга побочных эффектов, профилактику и лечение синдрома выброса антигенов, оценку персистенции CAR-T в организме пациента, составление долгосрочного плана наблюдения и реабилитации. Все вышеперечисленные аспекты рассматриваются в рамках изучения данной программы ДПО.

2. ЦЕЛЬ

дополнительной профессиональной программы повышения квалификации специалистов врачей, вовлеченных в терапию гемобластозов со сроком освоения 18 академических часов «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором CAR-T».

3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Цель - совершенствование профессиональных навыков по практическому применению и предотвращению осложнений CAR-T терапии у пациентов гематологического и онкологического профиля.

Задачи:

1. Знакомство с методикой заготовки клеточного продукта для CAR-T терапии
2. Знакомство с методикой оценки качества и криоконсервации клеточного продукта для CAR-T терапии
3. Знакомство с методикой трансфузии криоконсервированного CAR-T продукта
4. Освоение принципов патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения синдрома выброса цитокинов и неврологической токсичности
5. Изучение принципов профилактики и лечения других осложнений CAR-T терапии, включая тумор-лизис синдром, острой сердечно-сосудистой недостаточности, почечной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома
6. Изучение принципов клинического и лабораторного мониторинга за пациентами после введения CAR-T клеток.
7. Изучение показаний для госпитализации и перевода в ОПИТ пациента после введения CAR-T клеток
8. Знакомство с методиками оценки эффективности CAR-T терапии: проточная цитометрия и оценка минимальной остаточной болезни.
9. Изучение принципов лечения пациента после CAR-T терапии и оценки поздних эффектов.
10. Обсуждение клинических примеров CAR-T терапии.

Категория обучающихся – специалисты врачи, принимающие участие в ведении пациентов с реакцией трансплантат против хозяина по следующим специальностям: Анестезиология-реаниматология 31.08.02, Гематология 31.08.29, Детская онкология 31.08.14, Клиническая лабораторная диагностика 31.08.05, Общая врачебная практика 31.08.54, Онкология 31.08.57, Педиатрия 31.08.19, Терапия 31.08.49, Трансфузиология 31.08.04

Объем программы: 18 аудиторных часов трудоемкости, в том числе, 18 зачетных единиц.

Тип обучения:

- Непрерывное образование,
- Традиционное образование.

Основа обучения:

- Бюджетная,
- Договорная,
- Договорная (за счет средств ФОМС).

Форма обучения, режим и продолжительность занятий

График обучения	ауд. часов	дней	Дней в неделю	Общая продолжительность программы, месяцев (дней, недель)
Форма обучения Прерывистая				
с отрывом от работы (очная)	12	2	2	2 дня
дистанционная	6	1	1	1 день
ИТОГО:	18	3		3 дня

Документ, выдаваемый после завершения обучения - удостоверение о повышении квалификации.

4. ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ

4.1. Требования к начальной подготовке, необходимые для успешного освоения программы «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)»

Программа предназначена для врачей, занимающихся как ведением пациентов с гемобластозами на этапе стационарной помощи, так и врачи первичного звена, осуществляющие курацию пациентов в отдаленный период после CAR-T терапии. Данный цикл предназначен для специалистов, которым необходима работа в должности онколога, гематолога, детского онкогематолога, детского онколога.

4.2. Характеристика профессиональных компетенций врачей, подлежащих совершенствованию в результате освоения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)»:

У обучающегося совершенствуются следующие универсальные компетенции (далее – УК):

- способность анализировать социально-значимые проблемы и процессы, использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических наук на различных этапах диагностики (УК–1);

- способность к логическому и аргументированному анализу, к ведению дискуссии, к педагогической деятельности и использованию своего поведения, к сотрудничеству и разрешению конфликтов, к толерантности при общении с коллегами, пациентами и их родственниками (УК–2);

- готовность находить и принимать ответственные стратегические решения в условиях различных мнений и в рамках своей профессиональной компетенции врача (УК–3);

- способность осуществлять свою профессиональную деятельность с учетом принятых в обществе моральных и правовых норм, соблюдать правила медицинской этики, законы и нормативно-правовые акты по работе с конфиденциальной информацией, соблюдать врачебную тайну (УК–4).

У обучающегося совершенствуются следующие профессиональные компетенции (далее – ПК):

в организационно-управленческой деятельности:

- способность и готовность использовать нормативную документацию, принятую в сфере охраны здоровья (законодательство Российской Федерации, технические регламенты, международные и национальные стандарты, приказы, рекомендации, международную систему единиц (далее – СИ), действующие международные классификации), а также документацию для оценки качества и эффективности работы медицинских организаций, отделений, МДБ и отдельных специалистов (ПК–1)

- способность и готовность использовать знания организационной структуры, управленческой и экономической деятельности медицинских организаций различных типов по оказанию медицинской помощи больным, анализировать показатели работы их структурных подразделений, проводить оценку эффективности современных медико-организационных и социально-экономических технологий при оказании медицинских услуг пациентам (ПК–2);

в психолого-педагогической деятельности:

- способность и готовность формировать у пациентов и членов их семей мотивацию, направленную на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих (ПК–3).

У обучающегося совершенствуются профессиональные компетенции (далее – ПК), соответствующие требованиям квалификационной характеристики врача¹, участвующего в оказании помощи больным по гематологии.

5. ТРЕБОВАНИЯ К ИТОГОВОЙ АТТЕСТАЦИИ

1. Итоговая аттестация по дополнительной профессиональной программе повышения квалификации «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)» проводится в форме зачета и должна выявлять теоретическую и практическую подготовку преподавателя в соответствии с квалификационными требованиями.

2. Обучающийся допускается к итоговой аттестации после изучения модулей в объеме, предусмотренном учебным планом дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)».

3. Лица, освоившие дополнительную профессиональную программу повышения квалификации «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)» и успешно прошедшие итоговую аттестацию, получают документ установленного образца о дополнительном профессиональном образовании – удостоверение о повышении квалификации образца ВУЗа.

6. ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ

Для реализации очной части обучения необходимы:

- учебные помещения для работы с обучающимися;
- рабочее место преподавателя (должно быть оснащено демонстрационной техникой: проекторами, системой мультимедиа, доской; доступом в Интернет);
- рабочее место обучающегося (должно быть оснащено канцелярскими принадлежностями: бумага для письма А4, ручки).
- Доступ к клинической базе, обеспечивающей лечение не менее 30 пациентов с рефрактерным или рецидивирующим В-клеточным острым лимфобластным лейкозом;

Для реализации дистанционных образовательных технологий необходим доступ обучающегося к информационным ресурсам (учебная программа, учебный план, набор слайд-презентаций по основным темам дистанционной части программы ДПО ПК преподавателей высших медицинских образовательных учреждений «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)»).

7. СТРУКТУРА ПРОГРАММЫ

Программа построена на основе достижения обучающимися учебных целей. Под целью обучения понимается приобретение к концу освоения программы компетенций - необходимых знаний, умений и навыков по организации и методике обучения специалистов по направлению «Гематология».

Форма обучения: очная с применением дистанционных образовательных технологий и электронного обучения. Электронное обучение проводится путем самостоятельного освоения слушателем учебных материалов, размещенных на сайте ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Освоение программы обеспечено набором мультимедийных презентаций по основным темам программы, нормативно-правовыми документами, набором методических материалов, контрольными заданиями для оценки достижения результатов обучения.

Программа состоит из 2 модулей, включает 10 тем и итоговую аттестацию.

¹ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 23.07.2010 № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 25.08.2010 № 18247)

8. УЧЕБНЫЙ ПЛАН

дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T)»

Цель: совершенствование профессиональных навыков по практическому применению и предотвращению осложнений CAR-T терапии у пациентов гематологического и онкологического профиля.

Трудоемкость обучения: 18 академических часа/18 зачетных единиц.

Режим занятий: не более 6 академических часов в день/18 академических часов в неделю.

Форма обучения: с отрывом от работы (очная).

8.1. ТРУДОЕМКОСТЬ ДИСЦИПЛИНЫ

№	Вид учебной работы	Всего часов (КЕ)	Всего ЗЕ (недель)
1.	Общее количество часов по учебному плану	18	0,5
2.	Аудиторные занятия, в том числе	16	0,66
2.1.	Лекции	6	0,33
2.2.	Клинические (практические) занятия	2	0,11
2.3.	Семинары	2	0,11
3.	Самостоятельная работа	6	0,33
3.	Итоговая аттестация (часы входят в пункт 2.3)	2	0,11

часы: лекции – 1/2 от всех аудиторных, семинары 1/3 и практические занятия 1/3 от всего времени, экзамен 2 часа – 2 КЕ

8.2. УЧЕБНО-ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН

№ п/п	Наименование модулей, тем (разделов, тем)	Всего (ак.час./зач.ед.)	В том числе			Формы контроля
			Дистанционное обучение (электронное обучение)	Очное обучение		
				Лекции	Практич. занятия, семинары, тренинги и др.	
1.	Модуль 1. " Применение и оценка эффективности CAR-T терапии "	9/9	2	4	3	
1.1.	Тема 1. "Биологические основы CAR-T терапии и обзор технологий производства CAR-T продукта"	2/2	1	1	0	Промежуточный тестовый контроль
1.2.	Тема 2. «Заготовка и оценка качества клеточного продукты для CAR-T терапии. Технологии криоконсервации»	1/1	1	0	1	Промежуточный тестовый контроль

1.3.	Тема 3. «Использование проточной цитометрии и молекулярно-биологических методов для оценки эффективности CAR-T терапии»	2/2	0	0	2	Промежуточный тестовый контроль
1.4.	Тема 4. «Терапия В-клеточных неоплазий после CAR-T терапии, роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток»	2/2	0	2	0	Промежуточный тестовый контроль
1.5.	Тема 5. «Отдаленные последствия CAR-T терапии, сопроводительная терапия и реабилитация»	1/1	0	1	0	Промежуточный тестовый контроль
1.5	Модуль 1. «Итоговая аттестация»	1/1	1	0	0	Зачет
2	Модуль 2. «Осложнения CAR-T терапии»	9/9	2	4	4	
2.1	Тема 1. «Синдром выброса цитокинов и нейротоксичность»	4/4	1	2	1	Промежуточный тестовый контроль
2.2	Тема 2. «Тумор-лизис синдром: профилактика и лечение»	1/1	0	0	1	Промежуточный тестовый контроль
2.3	Тема 3. «Лечение острой сердечно-сосудистой недостаточности и анафилактического шока»	1/1	0	0	1	Промежуточный тестовый контроль
2.4	Тема 4. «Лечение почечной недостаточности, экстракорпоральные методы заместительной почечной терапии»	1/1	0	0	1	Промежуточный тестовый контроль
2.6	Тема 5. «Респираторного дистресс- синдрома»	1/1	0	0	1	Промежуточный тестовый контроль
2.4	Модуль 2. «Итоговая аттестация»	1/1	1	0	0	Зачет
	ИТОГО	18/18	6	8	4	18

9. ЛИТЕРАТУРА.

Дополнительная литература:

1. Румянцев А.Г. и др. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 392 с.
- Grégoire C, Rebaï N, Schweisguth F, et al. Engineered secreted T-cell receptor alpha beta heterodimers. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(18):8077-8081. doi:10.1073/pnas.88.18.8077.
2. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Rivière I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. Nat Biotechnol. 2002;20(1):70-75. doi:10.1038/nbt0102-70.
3. Geyer MB, Rivière I, Sénéchal B, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. JCI Insight. 2019;5(9):e122627. Published 2019 Apr 2. doi:10.1172/jci.insight.122627.
4. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. Blood. 2019;133(15):1652-1663. doi:10.1182/blood-2018-11-883710.
5. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980.
6. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. Blood. 2017;130(26):2838-2847. doi:10.1182/blood-2017-04-778423.
7. Mount CW, Majzner RG, Sundaresh S, et al. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M+ diffuse midline gliomas. Nat Med. 2018;24(5):572-579. doi:10.1038/s41591-018-0006-x.
8. Yu J, Wu X, Yan J, et al. Anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor T cell therapy for the treatment of Chinese melanoma patients. J Hematol Oncol. 2018;11(1):1. Published 2018 Jan 3. doi:10.1186/s13045-017-0548-2.
9. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jan;15(1):47-62.
10. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014 Sep;66(9):2613-20.

Интернет-ресурсы:

1. Журнал «Blood»: <http://www.bloodjournal.org/>
2. Журнал «New England Journal of Medicine»: <http://www.nejm.org/>
3. Журнал «Терапевтический архив»: <https://www.mediasphera.ru/journal/terapevticheskij-arkhiv>
4. «Клеточная Терапия и Трансплантация»: <http://www.cttjournal.com/ru/>
5. Журнал «Гематология и трансфузиология»: <http://www.medlit.ru/journal/>
6. Ресурс NCCN: <https://education.nccn.org/node/>

10. МЕСТО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

10.1 Теоретическая подготовка

- Лекционная аудитория, НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им акад. И.П.Павлова

10.2 Практическая подготовка

- Дневной стационар клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой

- Кабинет врача клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой

- Палата одноместная отделения интенсивной терапии клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой

- Палата одностенная отделения трансплантации клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой
- 10.3 Сетевая форма реализации образовательной деятельности
- Учебная комната НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им акад. И.П.Павлова

11. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕХНОЛОГИЙ ОБУЧЕНИЯ В УНИВЕРСИТЕТЕ

В ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова освоение программ ДПО проводится с применением электронного обучения, дистанционных образовательных технологий. Для этого создана и функционирует электронная информационно-образовательная среда (ЭИОС), включающая в себя электронные информационные ресурсы, электронные образовательные ресурсы. ЭИОС обеспечивает освоение обучающимися программ ДПО в полном объеме независимо от места нахождения обучающихся. Есть электронные библиотеки, обеспечивающие доступ к профессиональным базам данных, информационным, справочным и поисковым системам, а также иным информационным ресурсам. (Контракт № 510/15-ДЗ от 10/06/2015 с ООО "Эко-Вектор"; Контракт № 509/15-ДЗ от 03/06/2015 с ООО "Политехресурс"; Контракт №161-ЭА15 от 24/04/2015 с ООО "Эко-Вектор"). База тестовых заданий и справочных материалов создана в программе academicNT.

12. ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Вариант 1.

Вопрос 1.1. Химерный антигенный Т-клеточный рецептор состоит из:

- А. Fc фрагмента моноклонального антитела и внутриклеточной тирозин-киназы
- Б. Fab фрагмента моноклонального антитела и внутриклеточной тирозин-киназы
- В. Fc фрагмента моноклонального антитела и внутриклеточного домена Т-клеточного рецептора
- Г. Fab фрагмента моноклонального антитела и внутриклеточного домена Т-клеточного рецептора

Вопрос 1.2. Необходимые требования к мишени CAR-T клеток:

- А. Должна быть высокая экспрессия антигена на опухолевых клетках
- Б. Должна быть низкая афинность рецептора к антигену
- В. Должна отсутствовать экспрессия на здоровых тканях или антиген должен быть ограничен гемопоетической тканью
- Д. Антиген должен экспрессироваться на всех клетках опухоли
- Е. Варианты А, В, Д
- Г. Варианты ,Б, В, Д.

Вопрос 1.3. Самые частые осложнения CAR-T терапии :

- А. Синдром выброса цитокинов
- Б. Аллергическая реакция
- В. Тумор-лизис синдром
- В. Агранулоцитоз
- Г. Варианты А, Б, В.
- Д. Варианты А, В, Г.

Вопрос 1.4. Синдром выброса цитокинов наиболее типично развивается через:

- А. 2 недели от введения CAR-T клеток
- Б. месяц от введения CAR-T клеток
- В. несколько часов от введения CAR-T клеток

Г. 2-3 дня от введения CAR-T клеток

Вопрос 1.5. Типичным симптомом нейротоксичности после CAR-T терапии является:

- А. Синдром Корсакова
- Б. Дисграфия и дислексия
- В. Галюцинации
- Г. Неукротимая рвота

Вопрос 1.6. В основе респираторного дистресс-синдрома при синдроме выброса цитокинов лежит:

- А. Тотальная инфильтрация легких CAR-T клетками
- Б. Опосредованная инфильтрация легких макрофагами
- В. Отек легких
- Г. Сужение терминальных бронхоол

Вопрос 1.7. Синдром выброса цитокинов 4 степени устанавливается при наличии:

- А. Распространенной пятнисто-папулезной сыпи
- Б. Одышки.
- В. Стойкой лихорадке выше 39°C без ответа на антипиретики
- Г. Сердечно-сосудистой недостаточности с высокой зависимостью от вазопрессоров

Вопрос 1.8. Стартовой системной терапией при синдроме выброса цитокинов 3-4 степени после CAR-T является:

- А. Метилпреднизолон 2 мг/кг
- Б. Дексаметазон 40 мг
- В. Тоцилизумаб 8 мг
- Г. Руксолитиниб 15 мг

Вопрос 1.9. Средняя длительность циркуляции CAR-T клеток составляет:

- А. 3-5 дней
- Б. 14-21 дней
- В. 1 месяц
- Г. 3-6 месяцев

Вопрос 1.10. Выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после CAR-T терапии целесообразно при:

- А. Отсутствии ремиссии после CAR-T терапии
- Б. Персистенции минимальной остаточной болезни после CAR-T терапии
- В. Использование CD28 CAR-T
- Г. Большой опухолевой массе до CAR-T терапии
- Е. Правильные ответы Б, В, Г
- Ж. Правильные ответы А, В, Г

Вариант 2

Вопрос 2.1. Производство CAR-T для клинического применения включает:

- А. Электропорацию и криоконсервирование
- Б. Вирусную трансфекцию и и криоконсервирование
- В. Экспансию ex vivo и электропорацию
- Г. Вирусную трансфекцию и экспансию ex vivo

Вопрос 2.2. К механизмам резистентности к CAR-T клеткам относятся:

- А. Затруднение проникновения в опухоль
- Б. Экспрессия лигандов контрольных точек
- В. Нарушение апоптоза
- Г. Потеря антигена-мишени
- Д. Верны ответы А, Б, В, Г.
- Е. Верны ответы Б, В, Г.

Вопрос 2.3. Наиболее частые проявления синдрома выброса цитокинов :

- А. Неукротимая рвота
- Б. Боли в животе
- В. Лихорадка
- Г. Гипотензия
- Д. Отек легких
- Е. Верные ответы А, В, Г
- Ж. Верные ответы В, Г, Д.

Вопрос 2.4. Нейротоксичность CAR-T терапи:

- А. Всегда сочетается с синдромом выброса цитокинов
- Б. Протекает по типу острого нарушения мозгового кровообращения
- В. Сопровождается когнитивными нарушениями
- Г. Разрешается самопроизвольно

Вопрос 2.5. В основе сердечно-сосудистой недостаточности при синдроме выброса цитокинов лежит:

- А. Снижение сердечного выброса
- Б. Уменьшение тонуса периферических сосудов
- В. Увеличение сосудистой проницаемости
- Г. Повышение индекса резистентности периферических вен

Вопрос 2.6 Почечная недостаточность при CAR-T терапии развивается в результате:

- А. Острого гломерулонефрита
- Б. Каст-нефропатии
- В. Нарушения кровоснабжения почек
- Г. Интерстициального отека почек

Вопрос 2.7. Второй степени тяжести синдрома выброса цитокинов соответствует:

- А. Стойкая лихорадка выше 39°C.
- Б. Сердечно-сосудистая недостаточность с умеренной потребностью в вазопрессорах
- В. Дыхательная недостаточность с потребностью в высокопоточной неинвазивной вентиляции легких
- Г. Снижение фракции выброса сердца <20%

Вопрос 2.8. Стартовой системной терапией при синдроме выброса цитокинов 1-2 степени после CAR-T является:

- А. Метилпреднизолон 2 мг/кг
- Б. Метилпреднизолон 1 мг/кг
- В. Дексаметазон 8 мг
- Г. Симптоматическая терапия

Вопрос 2.9. Оценивать эффект от CAR-T терапии возможно с применением:

- А. Проточной цитометрии

- Б. Компьютерной терапии
- В. Миелограммы
- Г. Молекулярно-биологических методов
- Д. Верны ответы А, В, Г.
- Е. Верны ответы А, Б, Г

Вопрос 2.10. При неэффективности тоцилизумаба для лечения синдрома выброса цитокинов могут использоваться :

- А. Абатацепт
- Б. Руксолитиниб
- В. Анакинкра
- Г. Дексаметазон
- Д. Варианты А, В, Г правильные
- Е. Варианты Б, В, Г правильные

Дополнительный вопрос. Для лечения изолированной тяжелой нейротоксичности без синдрома выброса цитокинов 3-4 степени после CAR-T клеток препаратами выбора являются:

- А. Тоцилизумаб и дексаметазон
- Б. Анакинра и дексаметазон
- В. Абатацепт и дексаметазон
- Г. Тоцилизумаб и метилпреднизолон