

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА

ОСНОВНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
– ПРОГРАММА ОРДИНАТУРЫ

НАПРАВЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ

31.08.14 «ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ»

Тема (раздел) 10

Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором
в детской онкологии

Методические указания к практическим занятиям для преподавателей

Санкт-Петербург

2022

Программа Методических рекомендаций обсуждена на расширенном заседании кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В.Афанасьева «25 » марта 2022 г, протокол № 2022/03 - 04

Заведующий кафедрой гематологии,
трансфузиологии, трансплантологии
с курсом детской онкологии ФПО
имени профессора Б.В.Афанасьева,
д.м.н.

А.Д.Кулагин

1. Место темы (раздела) в структуре ОПОП «Детская онкология»:

Обязательная дисциплина, Базовая часть, Блок 1, семестр 3

2. Место проведения занятия и оснащение

Аудитория кафедры, доска, маркер, мультимедийная установка для демонстрации презентаций, материалы для контроля.

3. Продолжительность изучения темы:

	Виды и форма занятий	Трудоемкость, ак.ч.	ЗЕТ (1 ЗЕТ = 36 ак ч)
1.	Контактная работа	24	0,6
1.1.	занятия лекционного типа (лекции)	12	0,3
1.2.	занятия семинарского типа (практические, интерактивные)	6	0,16
1.3.	занятия клинические практические занятия	6	0,16
2	Самостоятельная работа	12	0,3
3	Рубежный контроль (входит в п 1.2)	1	0,03
	Всего	36	1

4. **Цель** освоения раздела: усовершенствование профессиональных знаний в области применения терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором в детской онкологии

5. Задачи освоения раздела:

Сформировать и совершенствовать систему общих и специальных знаний, практических умений в вопросах применения терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором в детской онкологии

6. Планируемые результаты обучения по разделу:

ПК-6 готовность к ведению и лечению пациентов с онкологическими заболеваниями

7. Мотивация.

Изучаемая тема способствует пониманию места, роли и особенностям реализации терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором в детской онкологии

8. Вопросы для самоподготовки:

1. Биологические основы генной терапии и технологии CAR-T в детской онкологии
2. Некоторые вопросы технология производства CAR-T продуктов
3. Применение CAR-T при онкологических заболеваниях у детей
4. Синдром выброса цитокинов
5. Противомикробная терапия при использовании CAR-T в детской онкологии
6. Роль интенсивной терапии после применения CAR-T в детской онкологии

9. Литература, рекомендуемая для самоподготовки:

ОСНОВНАЯ

Консультант студента:

1. Детская онкология : клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями. Авторы: под ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова

Библиография: Детская онкология : клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями [Электронный ресурс] / Под ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - <http://old.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970443507.html>

Электронное издание на основе: Детская онкология : клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями / под ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 368 с. - ISBN 978-5-9704-4350-7.

2. Детская онкология. Автор: Рыков М.Ю.

Библиография: Детская онкология [Электронный ресурс] / Рыков М.Ю. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - <http://old.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970443682.html>

Электронное издание на основе: Детская онкология : учебник / М. Ю. Рыков, И. А. Турабов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 280 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4368-2.

3. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей. Авторы: А. И. Снетков, С. Ю. Батраков, А. К. Морозов [и др.]; под ред. С. П. Миронова.

Библиография: Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей [Электронный ресурс] / А. И. Снетков, С. Ю. Батраков, А. К. Морозов [и др.]; под ред. С. П. Миронова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - <http://old.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970442630.html>

Электронное издание на основе: Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей / А. И. Снетков, С. Ю. Батраков, А. К. Морозов [и др.]; под ред. С. П. Миронова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 352 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4263-0.

4. Детская гематология. Авторы: под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской

Библиография: Клинические рекомендации. Детская гематология [Электронный ресурс] / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://old.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970434758.html>. Электронное издание на основе: Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 656 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3475-8.

5. Физиология и патология гемостаза. Авторы: под ред. Н.И. Стуклова. Библиография:

Физиология и патология гемостаза [Электронный ресурс] : учеб. пособие / под ред. Н.И. Стуклова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - (Серия "Библиотека врача-специалиста"). <http://old.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970436257.html>. Электронное издание на основе: Физиология и патология гемостаза : учеб. пособие / под ред. Н. И. Стуклова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 112 с. - (Серия "Библиотека врача-специалиста"). - ISBN 978-5-9704-3625-7.

6. Гемофилия в практике врачей различных специальностей: руководство. Авторы:

Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Библиография: Гемофилия в практике врачей различных специальностей : руководство [Электронный ресурс] / Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - <http://old.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970423479.html>. Электронное издание на основе: Гемофилия в практике врачей различных специальностей. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. 2013 - 136 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-2347-9.

Консультант врача:

1. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации: руководство для врачей. М.Ю.Рыков с соавт.-ГЭОТАР-медиа – 2020

2. Онконастороженность в педиатрии. М.Ю.Рыков.-ГЭОТАР-медиа – 2020

3. Рагимова А.А., Трансфизиология : национальное руководство [Электронный ресурс] / Рагимова А.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1104 с. - ISBN 978-5-9704-4458-0 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444580.html>

Библиотека

Гематология : руководство для врачей / [Б. В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская и др.] ; под ред. Н. Н. Мамаева. – ГЗЗ 3-е изд., доп. и испр. - СПб. : СпецЛит, 2019. - 639 с., [16] л. цв. ил. : ил., табл. - (Руководство для врачей).

1) Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Детская онкология. – М. – 2012. – 681 с.

8.2. Дополнительная литература

1. Детская онкология. Руководство для врачей (под ред. Белогуровой М.Б.)-СПб.: СпецЛит, 2002- 351с.
2. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А.Волковой. -М.: Медицина. – 2007. - 576 с.
3. Зубаровская Л.С., Семенова Е.В. Особенности трансплантации гемопоэтических клеток у детей. Пособие для врачей. -СПб.: СПбГМУ – 2009. - 31 с.
4. Мамаев Н.Н. Цитогенетика гемабластозов Пособие для врачей. - СПб.: СПбГМУ. - 2009.- 31с.
5. Клиника, диагностика и лечение злокачественных новообразований у детей. Рекомендации. Под ред. Б.В.Афанасьева, В.В.Семиглазова. - СПб.:изд. СПбГМУ.- 2013.
6. Дурнов Л.А. Клинические лекции по детской онкологии. – М., 2004.
7. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Сигел С.Э. Настольная книга детского онколога. – «Параллель», 1994.
8. Пыков М.И., Ватолин К.В. Детская ультразвуковая диагностика. – М.: «Видар», 2001.
9. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология: Учебник. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002, 607 с.
10. Дурнов Л.А., Громов Г.Б., Чернова Н.В., Шароев Т.А. Злокачественные опухоли кожи у детей. – М., 2000.
11. Руководство по детской онкологии /Под ред. Дурнова Л.А. – М.: Миклош, 2003.
12. Пунанов Ю.А.. Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных лимфом у детей. – СПб, Деловая полиграфия, 2004, 157 с.
13. Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Крживицкий П.И., Семенов И.И. Клинические проявления и ранняя диагностика злокачественных опухолей у детей. Пособие для врачей// СПб, «Принт Групп», 2018, 100 с.
14. Важенин А.В. Радиационная онкология. Организация, тактика, пути развития. –М. 2003.
15. Детская онкология. Национальное руководство, под ред М.Д. Алиева, В.Г. Полякова.- М., 2012, 681 с.
16. Ланцовский Ф. Детская гематология и онкология.- М. «ЛОРИ», 2005.
17. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей под ред Черствого Е.Д., Кравцовой Г.И., Фурманчука А.В.// Минск «Асар», 2002, 399 с.
18. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М., 2006.
19. Афанасьев Б.В., Алмазов В.А. Родоначальные стволовые клетки человека. Л., 1985..
20. Колыгин Б.А., Кулёва С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина, СПб, «Гиппократ», 2009.
21. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. М., 2008.
22. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – СПб: Изд. Дом МАПО, 2007.
23. Ковалев В.И., Ковалев Д.В., Копосов П.В. Остеогенная саркома у детей. – М., Триада-Фарм, 2002.
24. Линдебретен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и терапии). – М.: «Медицина», 2000.
25. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб: «ЭЛБИ»-СПб, 2003.
26. Международная классификация TNM, 6-е изд.
27. Киселева А.Е. Опухоли головного мозга у детей (патоморфология, клиника, диагностика, лечение)// Минск, 2003, 16 с.
28. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России. Выпуск второй, Санкт-Петербург, 2015, 554 с
29. Методы визуализации в онкологии. Стандарты описания опухолей: цветной атлас / Х.Хричак, Д.Хасбэнд, Д.М.Паничек.-М.: Практическая медицина, 2014

30. Лимфомы у детей: руководство/[А.Ю.Барышников и др.]; под ред Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой.-М, Практическая медицина, 2014.-238 с.
31. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с. 3. Глик Б., Пастернак Д. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
32. Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах. – М.: МедПресс, 2006. – 112 с.
33. Введение в молекулярную медицину / Под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2004. – 496 с
34. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 300 с.
35. Методическое пособие Эффективность медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге. Белогурова МБ, Диникина ЮВ, Новикова ВП, Симаходский АС, Семенова ЕВ, Андриянычева НВ.- 2017 СПб:ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2017- 40с.
36. МДС у детей Учебное пособие Зубаровская Л.С., Осипова А.А., Морозова Е.В., Семенова Е.В. – СПб- РИЦ ПСПбГМУ. -2020 – 36 с.
37. Патология системы крови Учебно-методическое пособие М.Л. Степанян, Е.В.Семенова, М.Э. Колпакова, А.С.Евстегнесев, К.В.Ночевная. – СПб – РИЦ ПСПбГМУ- 2021 – 40 с.
38. Методология и организация паллиативной помощи детям У-М пособие Симаходской, Ткаченко АЕ, Альбицкий ВЮ, Кушнарева ИВ, Каган АВ, Котин АН, КараваеваСА, Ульрих ГЭ, Семенова ЕВ. Леонова ИА – СПб- Экспресс-реклама 2021- 84 с.
39. Гемопоз. Зубаровская Л.С., Бархатов И.М. - СПб – РИЦ ПСПбГМУ- 2020 – 40 с.

10. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети Интернет, необходимых для освоения дисциплины

10.1. Электронные базы данных

1. "Консультант+"
2. ЭБС «Консультант студента»
3. База данных рефератов и цитирования SCOPUS.
4. Электронный информационный ресурс ClinicalKey
5. ЭБС «Консультант врача»

10.2. Периодические издания:

- Терапевтический архив
- Гематология и трансфузиология
- Онкогематология
- Клиническая онкогематология
- Клиническая медицина
- Клиническая микология
- Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.
- Русский медицинский журнал.
- Лечащий врач.
- Иммунология.
- Эфферентная терапия.
- Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.
- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.
- Военно-медицинский журнал.
- Педиатрия.
- Вестник Российской академии медицинских наук.
- Журнал Антибиотики и химиотерапия.

Казанский медицинский журнал.
 Врач.
 Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.
 Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.
 Вестник Российской академии медицинских наук.
 Здравоохранение Российской Федерации.
 Клиническая лабораторная диагностика.
 Клиническая фармакология и терапия.
 Медицинская иммунология.
 Blood
 Experimental Hematology
 Leukemia
 Biology Blood and Marrow Transplantation
 Hematologica
 Bone Marrow Transplantation
 New England Journal Medicine
 Lancet

10.3. Интернет-ресурсы:

Электронные материалы кафедры для самостоятельного изучения:
 Goldman Cecil Medicine 26th Edition
 Электронные материалы ЕНА Congress 2022
 Электронные материалы XV Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой.
 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия
 Электронные материалы EBMT 2022
 Материалы лекций и докладов на сайте «Фонда Развития Трансплантации Костного Мозга»: <https://fdbmt.com/>
 Журнал «Blood» : <http://www.bloodjournal.org/>
 Журнал «Терапевтический архив»: <https://www.mediasphera.ru/journal/terapevticheskij-arkhiv>
 «Клеточная Терапия и Трансплантация»: <http://www.cttjournal.com/ru/>
 Журнал «Гематология и трансфузиология»: <http://www.medlit.ru/journal/>
 Ресурс NCCN: <https://education.nccn.org/node/>

11. Этапы раздела и контроль их усвоения.

№ п/п	Наименование раздела	Всего КЕ (часов)	Всего ЗЕ (недель)	В том числе (часы)			Самостоятельная работа	Форма контроля
				Лекции	Практические занятия	Семинары		
Модуль 10	Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором в детской онкологии	36	1	12	6	6	12	Тестирование, собеседование
	Биологические основы генной терапии и технологии CAR-T в детской онкологии			6				

	Некоторые вопросы технология производства CAR-T продуктов			6				
	Применение CAR-T при онкологических заболеваниях у детей				6			
	Синдром выброса цитокинов					2		
	Противомикробная терапия при использовании CAR-T в детской онкологии					2	6	
	Роль интенсивной терапии после применения CAR-T в детской онкологии					2	6	
	Итого:	0	0	12	6	6	12	36

12. Примерная хронокарта проведения клинического практического занятия

№	Этапы занятий	Форма и методы проведения каждого этапа	Форма контроля усвоения, уровни усвоения	Примерное время
Вводный этап				
1.	Организационный момент	Проверка присутствующих, организационные вопросы	-	5 минут
	Предъявление цели и мотивации	Обсуждение с преподавателем	-	5 минут
2.	Контроль исходного уровня	Устный опрос	Правильные ответы на вопросы	10 минут
Основной этап				
3.	Тема занятия.	Обсуждение с преподавателем. Приемы работы с медицинской документацией, правоустанавливающей, регламентирующей деятельность профильных учреждений	Интерактивный опрос. Дискуссия.	200 мин
Заключительная часть				
5	Рубежный контроль	Собеседование	Вопросы для собеседования	45 мин
6	Рубежный контроль	Итоговое тестовое задание	Тестовые задания	15 минут
7	Подведение итогов, коррекция и обсуждение пройденной темы	Дискуссия по результатам самостоятельной работы	Дискуссия	20 минут
8	Домашнее задание			5 минут

13. Представление содержания учебного материала

1. Биологические основы CAR-T терапии и обзор технологий производства CAR-T продукта
2. Заготовка и оценка качества клеточных продуктов для CAR-T терапии. Технологии криоконсервации
3. Использование проточной цитометрии и молекулярно-биологических методов для оценки эффективности CAR-T терапии

4. Терапия В-клеточных неоплазий после CAR-T терапии, роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
5. Отдаленные последствия CAR-T терапии, сопроводительная терапия и реабилитация
6. Синдром выброса цитокинов и нейротоксичность
7. Тумор-лизис синдром: профилактика и лечение
8. Лечение острой сердечно-сосудистой недостаточности и анафилактического шока
9. Лечение почечной недостаточности, экстракорпоральные методы заместительной почечной терапии
10. Респираторного дистресс- синдрома

14. Заключительный контроль.

- 12.1 Итоговое тестовое задание.
- 12.2 Подведение итогов, коррекция и обсуждение пройденной темы.
- 12.3 Домашнее задание.

ИТОГОВОЕ ТЕСТОВОЕ ЗАДАНИЕ ПО ТЕМЕ (пример):

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 гемопоэтической 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. Галлюцинации
- Г. Неукротимая рвота