

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

академик РАН

доктор медицинских наук, профессор,

И.Е. Хатьков



08

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы» о научно-практической
значимости диссертационной работы Савченко Ильи Вячеславовича на тему:
«Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

Актуальность темы

Проблема лечения злокачественных опухолей жёлчных протоков, несмотря на их относительную редкость, приобретает статус социально значимой в связи с повсеместно растущей заболеваемостью, поздней диагностикой и в этой связи ограниченными возможностями хирургического лечения, как единственной опции, значимо продлевающей выживаемость. Весьма скудный до недавнего времени арсенал лекарственных средств противоопухолевого лечения при билиарных раках в последние годы заметно расширился не только за счет появления доказательной базы эффективности комбинации гемцитабина с препаратами платины, но в большей

степени за счет растущих возможностей молекулярно направленной терапии, предполагающей целенаправленный блок сигнальных путей опухолевой пролиферации при наличии определённых генетических мутаций. Последние годы демонстрируют чрезвычайную насыщенность холангиокарцином различными вариантами генетических aberrаций, многие из которых являются потенциально таргетируемыми. Но реализации потенциала таргетной терапии мешает не менее значимая гетерогенность холангиогенных раков, что существенно усложняет диагностику и не позволяет выделить доминирующие механизмы генетических дефектов и молекулярно-направленной терапии. Поэтому лекарственная терапия этих пациентов не ограничивается одной или двумя линиями, но возможности применения второй и более схем лекарственной терапии мало изучены и не регламентированы отечественными и международными рекомендациями.

В этой связи актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Связь работы с планом основных научных работ

Диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича выполнена в рамках плановой научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Представленные в работе теоретические положения, выводы и алгоритм лечения пациентов с холангиогенными раками сформированы на основе тщательного анализа проспективного клинического материала и внедрены в практическую деятельность учреждения.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках представленного диссертационного исследования автором впервые на большом клиническом материале проведено изучение эффективности и профилей токсичности различных режимов второй линии системной противоопухолевой лекарственной терапии.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов и переносимости различных режимов лекарственной противоопухолевой терапии в третьей линии лечения химиорефрактерных билиарных раков, определена эффективность различных комбинаций в зависимости от наличия молекулярно-генетических aberrаций.

Впервые изучена частота различных молекулярно-генетических нарушений у пациентов с химиорефрактерным билиарным раком, определены возможности назначения таргетной терапии у пациентов с различными вариантами генетических альтераций.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича имеет высокую научную и практическую значимость, поскольку содержит доказательную базу для выбора второй и последующих линий противоопухолевой системной лекарственной терапии при химиорефрактерных билиарных раках, основанную на современных возможностях молекулярно-генетического тестирования и молекулярно-направленной терапии.

Автором доказана эффективность и приемлемая переносимость определенных режимов второй и последующих линий противоопухолевой терапии, что создает научно обоснованный алгоритм выбора варианта лечения у пациентов, относительно недавно представлявшихся мало перспективными в связи с неопределенностью результатов и отсутствием научного обоснования последовательности подбора различных вариантов лекарственного лечения, а также отсутствием целостного понимания частоты и характера генетических aberrаций при различных билиарных раках.

Результаты исследования позволили оптимизировать тактику лечения пациентов с различными вариантами билиарных раков в реальной клинической практике, что подтверждается их внедрением в работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и онкологических учреждений Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты исследования и сформулированные в диссертационной работе И.В. Савченко выводы, научные положения и практические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности онкологических отделений, специализирующихся на лечении холангиогенных раков, а также в научно-исследовательской работе. Основные положения диссертационного исследования содержат важные для практического здравоохранения решения, которые могут быть взяты за основу при выборе схемы лечения, повысить надежность и безопасность лекарственной терапии.

Личный вклад автора

Все этапы представленного диссертационной работы организованы и проведены при непосредственном личном участии автора, включая планирование исследования, лечение пациентов, сбор и систематизацию данных, анализ результатов и синтез основных положений диссертации. Этому предшествовала детальная проработка современного состояния проблемы с учетом зарубежных и отечественных исследований в области заявленной темы диссертации. Автором лично сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации, подготовлено необходимое число публикаций по теме диссертации.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа И.В. Савченко изложена на 159 страницах, построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы в подавляющем большинстве представлен зарубежными источниками (141 из 144), что указывает на недостаточную изученность проблемы в РФ. Работа иллюстрирована 21 рисунком, 59 таблицами.

Несмотря на сложность и многообразие аспектов изучаемой в диссертации проблемы, во введении автору удалось в краткой форме, внятно и доступно изложить

актуальность и направление исследования. Цель и задачи сформулированы ясно, лаконично. Научная новизна исследования не вызывает сомнений, поскольку впервые на большом материале проведен детальный анализ многообразных аспектов лекарственной терапии химиорефрактерных билиарных раков с учетом современных возможностей таргетного лечения.

Научной новизне соответствуют положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор освещает основные принципы современного лекарственного лечения холангиогенных раков и связанные с этим трудности. Несмотря на многогранность проблемы, глава представляет собой систематическое осмысление возможностей и ограничений различных вариантов лекарственной терапии, в результате чего складывается упорядоченное представление о нерешенных вопросах и перспективах дальнейших исследований.

В главе «Материалы и методы» изложены критерии включения (нерезектабельные варианты билиарных раков), исследованные режимы, применённые во второй и более линиях лекарственной терапии, представлены конечные точки исследования (изучавшиеся результаты лечения) и методы статистической обработки. Глава относительно небольшая по объёму (четыре страницы), поскольку в отличие от привычного формата отечественных диссертаций, не включает сведения о базовых характеристиках пациентов (демография, диагнозы, исходные данные на момент включения в исследование и др.), что отвечает международным требованиям (STROBE) для наблюдательных клинических исследований и принципиально не противоречит требованиям к оформлению диссертаций.

Третья глава «Результаты собственных исследований» объединяет все полученные в диссертации данные, включая характеристику пациентов до начала терапии 2-й и последующими линиями, а также учет и анализ результатов в зависимости от числа линий, выбранных режимов лечения, наличия молекулярно-генетических альтераций и сочетания различных комбинаций перечисленных характеристик.

Глава очевидно перегружена данными и содержит материал, который логично представить, как минимум, в двух, а возможно и в большем числе отдельных глав.

Вместе с тем, автору удалось сохранить логичную последовательность изложения этапов исследования и полученных результатов, несмотря на обилие скрупулёзных расчетов, направленных на поиск возможных взаимосвязей многочисленных комбинаций диагнозов, наличия и типа альтераций, числа линий, схем лечения и токсичности различных режимов. Автору удалось показать и обосновать перспективность молекулярно-направленной терапии, основанием для которой являются достаточно часто ($>60\%$) выявляемые мутации, которые более чем в половине случаев могут быть использованы для проведения таргетной терапии. В отсутствие мутаций или технической возможности проведения молекулярно-направленной терапии базовыми препаратами остаются платиносодержащие схемы, отличающиеся приемлемым профилем токсичности. Вместе с тем автор убедительно показал, что несмотря на это, продолжительность таргетной терапии кратно выше в связи с лучшей выживаемостью по сравнению с лечением цитостатиками. Детально изучен большой и, в целом, позитивный опыт лечения регорафенибом, назначаемым во 2-й и 3-й линиях терапии, хотя данный препарат уступает по эффективности молекулярно-направленной терапии. Определены ситуации, где терапия регорафенибом наиболее уместна. Данные представлены наглядно в таблицах и на рисунках, статистическая обработка проведена корректно. В заключении автор сопоставляет собственные данные с мировыми публикациями, что подчёркивает их научную значимость.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, в целом, соответствуют поставленным цели и задачам. Есть непринципиальное замечание по отсутствию формального раскрытия 2-й задачи в выводах, где предполагалась оценка токсичности различных режимов лекарственной терапии, используемых во второй линии терапии билиарного рака. Данное замечание носит формальный характер, поскольку в диссертации есть полная и детальная информация о частоте токсичности различной степени, а также преобладающих вариантах нежелательных явлений при основных вариантах противоопухолевой терапии 2-й линии. На проведенную в работе оценку токсичности также указывает информация в 1-ом выводе об удовлетворительной переносимости режимов FOLFOX и FOLFIRI во 2-й линии.

В целом, диссертационная работа вносит существенный вклад в понимание современных возможностей системной лекарственной терапии различных форм билиарного рака, объединяет которые общая низкая чувствительность в традиционным вариантам цитостатической терапии, что отразилось в названии работы. Билиарные раки любой локализации, как правило, химиорефрактерны независимо от числа линий терапии цитостатиками, что убедительно показано в диссертации, а выходом из тупиковой ситуации, как свидетельствует представленное к защите исследование, является организация диагностики и использование в лечении таргетизируемых молекулярно-генетических альтераций, потенциал которых в настоящее время только начинает раскрываться. Осмысление и систематизирование многих сложных для анализа аспектов данной проблемы впервые выполнено в рамках настоящей диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича на тему: «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научно-практической задачи выбора оптимальной тактики лекарственного лечения химиорефрактерного билиарного рака, имеющей существенное значение для онкологии. Основные научные положения и практические рекомендации диссертационного исследования четко аргументированы, обоснованы и достоверны. Замечание не носит принципиального характера и не влияет на общие выводы диссертационной работы.

Диссертационная работа соответствует всем требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. N 1539, от 26 октября 2023 года №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

наук, а ее автор, Савченко Илья Вячеславович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертационная работа и отзыв ведущей организации на диссертацию обсуждены и одобрены на совместном заседании отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии и отдела общей онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», протокол № 12 от 24 июля 2026 года.

Заведующий отделом
гепатопанкреатобилиарной хирургии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
д.м.н.

Ефанов Михаил Германович

«05» 08 2026 года

Подпись д.м.н. Ефанова М.Г. «заверяю»

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
к.м.н.

Косачева Татьяна Александровна

«05» 08 2026 года

Контактная информация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»

Почтовый адрес: 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, 86, стр.6

Тел.: +7(495) 304-30-39

e-mail: info@mknc.ru

сайт: <https://www.mknc.ru/>

