

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Михалевой Марии Андреевны  
«Диагностика и прогнозирование течения хронического лимфоцитарного  
лейкоза с учетом результатов высокопроизводительного секвенирования»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови

Диссертационная работа Михалевой Марии Андреевны посвящена актуальной проблеме оптимизации диагностики и прогнозирования течения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) с использованием современных геномных технологий – секвенирования нового поколения (NGS). Оказание эффективной помощи больным ХЛЛ остается актуальной задачей практической гематологии. В условиях реальной клинической практики особенно важна разработка надежных прогностических инструментов для индивидуализации тактики ведения пациентов.

В представленной диссертации проведена большая работа по изучению распространенности и установлению прогностической роли мутированных генов, идентифицированных методом NGS, у больных ХЛЛ. Выполнен анализ мутаций в генах с применением созданного алгоритма классификации вариантов нуклеотидной последовательности, когда секвенирование герминальной ДНК технически не выполнимо. Особое внимание уделено оценке прогностической роли мутации на показатели времени до начала первой линии терапии и выживаемости. Установлено, что интегральный показатель опухолевой мутационной нагрузки (ТМВ) и каждый в отдельности из мутированных генов *IKZF3* и *ASXL1* сокращают времена до начала первой линии терапии, вне зависимости от других факторов.

Впервые на когорте больных ХЛЛ в РФ показано, что мутации в генах миелоидного клонального гемопоэза (М-CHIP) встречаются достоверно чаще, чем в общей популяции. Выявление двух и более мутаций М-CHIP сопряжено с сокращением времени до инициации противоопухолевого лечения. Отдельного внимания заслуживает выявление субклональных мутаций, ассоциированных с сокращением выживаемости без прогрессии, что в перспективе позволит исследовать механизмы развития резистентности к программам противоопухолевой терапии.

Для решения поставленных задач автором была исследована репрезентативная группа больных, что в совокупности с использованием корректно подобранных методов статистической обработки данных обеспечивают достоверность полученных результатов. Выводы полностью

