



# Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза

Лиждвой В.Ю.<sup>1</sup> • Оспельникова Т.П.<sup>2</sup> • Котов С.В.<sup>1</sup>

**Лиждвой Виктория Юрьевна** – ст. науч. сотр. неврологического отделения<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 684 57 38.  
E-mail: lijdvoy@mail.ru

**Оспельникова Татьяна Петровна** – ст. науч. сотр. лаборатории интерферонотерапии<sup>2</sup>

**Котов Сергей Викторович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Актуальность.** У больных рассеянным склерозом нейтрализующие антитела (НАТ) оказывают влияние на эффективность интерферонотерапии, однако оно расценивается неоднозначно. Синтез НАТ определяется несколькими факторами: продолжительностью рассеянного склероза и его течением, частотой и длительностью введения интерферона, формулой препарата интерферона-бета (ИФН-β), генотипом пациента. Отмечено, что титры НАТ меняются с течением времени. **Цель** – оценить уровень НАТ к ИФН-β-1b у больных рассеянным склерозом и изучить взаимосвязь с прогрессированием заболевания. **Материал и методы.** Обследована сыворотка крови 83 пациентов с рассеянным склерозом после длительной терапии ИФН-β-1b, проведена реакция по выявлению НАТ методом оценки цитопатического эффекта. **Результаты.** НАТ выявлены у 63,9% (53 из 83) пациентов с длительностью применения ИФН-β-1b 33,3 ± 17,6 месяца. Все НАТ-положительные пациенты получали высокодозную терапию ИФН-β. В группе пациентов с титрами НАТ больше 800 ЛЕ (n = 28)

наблюдалась тенденция к более выраженному неврологическому дефициту по шкале инвалидизации EDSS по сравнению с пациентами с нормальными (от 0 до 20 ЛЕ, n = 30) и средними (от 20 до 800 ЛЕ, n = 25) титрами НАТ (p > 0,05). В группе пациентов с титрами НАТ от 20 до 800 ЛЕ частота обострений была несколько ниже, чем в группах больных с высоким и нормальным уровнем НАТ (p > 0,05). **Заключение.** Тестирование НАТ может оказаться перспективным методом мониторинга терапии ИФН-β при рассеянном склерозе. У пациентов с высокими титрами НАТ была отмечена тенденция к повышению степени неврологического дефицита, но парадоксальные данные по высокой частоте обострений у пациентов с отсутствием НАТ требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, интерферон-бета, нейтрализующие антитела, длительность терапии, шкала инвалидизации EDSS

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-318-323

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18, Российская Федерация



**С**егодня среди препаратов, модифицирующих течение рассеянного склероза, наиболее широко применяются интерфероны-бета (ИФН-β). Их клиническая эффективность в отношении уменьшения рецидивов и замедления прогрессирования заболевания доказана в крупномасштабных исследованиях [1, 2].

Как и многие другие белки, все виды ИФН-β потенциально иммуногенны. Синтез нейтрализующих антител (НАТ) к ИФН-β у больных рассеянным склерозом определяется несколькими факторами: отсутствием полной идентичности рекомбинантного ИФН-β с эндогенным белком, частотой и длительностью введения препарата, уровнем дозы, формулой ИФН-β, а также генотипом пациента (лейкоцитарный человеческий антиген) [3, 4]. Влияние НАТ на эффективность терапии ИФН-β у больных рассеянным склерозом остается объектом споров. Тем не менее установлено, что образование НАТ может уменьшить клиническую эффективность препаратов ИФН-β у пациентов с рассеянным склерозом. Вследствие этого неврологи должны учитывать возможное развитие НАТ во время лечения ИФН-β [5, 6].

Тестирование НАТ – решающий компонент наблюдения за пациентами с рассеянным склерозом, так как его результаты дают информацию об одном из самых необходимых факторов, определяющих клиническую чувствительность к терапии ИФН-β. В этой связи подчеркнем: поскольку титры меняются с течением времени, однократного анализа для НАТ недостаточно [7]. По данным разных авторов [8, 9, 10], НАТ выявляются у 5,6–44% пациентов, получающих ИФН-β, обычно между 6-м и 18-м месяцами терапии. Образованию НАТ предшествует появление в сыворотке пациентов связывающих антител, которые обнаруживаются уже после 3 месяцев лечения. При сравнении препаратов интерферона из разных групп отмечено, что ИФН-β-1a ассоциируется с меньшим уровнем НАТ, чем ИФН-β-1b [11, 12]. ИФН-β-1a, применяемый внутримышечно, характеризуется значительно меньшим уровнем НАТ, чем любая другая формула ИФН-β. Вероятность длительного сохранения в организме НАТ различается в зависимости от формы ИФН-β, при этом наблюдаются более высокие показатели конверсии при лечении ИФН-β-1b по сравнению с ИФН-β-1a, а НАТ оказываются более устойчивыми у пациентов с изначально высокими титрами [13, 14]. Что касается оценки специфичности

уровня патологических значений НАТ в качестве предиктора длительного сохранения антител, оказалось: при применении ИФН-β-1a титр НАТ больше 258 ед. говорил о резистентности к терапии с чувствительностью теста 81,3% и специфичностью 90,9%, а при применении ИФН-β-1b чувствительность 100% и специфичность 91,7% были при наличии титра больше 460 ед. Клинически развитие НАТ ассоциируется с увеличением частоты обострений рассеянного склероза [15, 16]. Кроме того, у пациентов с более высоким уровнем НАТ отмечено более выраженное прогрессирование неврологического дефицита по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [11]. Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies – EFNS) разработала рекомендации для определения НАТ в клинической практике, согласно которым тест на НАТ необходимо проводить через 12 и 24 месяца лечения препаратами интерферона. Пациентам с НАТ следует повторить обследование через 3–6 месяцев и в случае повторного обнаружения НАТ прекратить интерферонотерапию [17].

Цель исследования – оценить уровень НАТ к ИФН-β у больных рассеянным склерозом и изучить взаимосвязь с прогрессированием заболевания.

## Материал и методы

Исследование носило открытый проспективный характер, его проведение было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 12 от 17 декабря 2015 г.). Наблюдали 83 пациента с диагнозом рассеянного склероза, установленным согласно обновленным диагностическим критериям Макдональда в модификации 2010 г. [18], в стадии неполной ремиссии заболевания. Все пациенты наблюдались в Московском областном центре рассеянного склероза и проходили лечение в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2015 г.

Результаты объективного неврологического обследования оценивались по общепринятой шкале клинической оценки функционального состояния проводящих систем при этом заболевании, предложенной J. Kurtzke, и шкале инвалидизации EDSS.

Среди пациентов преобладали женщины (52 из 83). Продолжительность заболевания составила в среднем  $8,22 \pm 5,65$  года. У больных с ремитирующим течением рассеянного склероза

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов по возрасту, полу и характеру течения рассеянного склероза

Группа	Возраст, годы*	Распределение пациентов по полу, абс.		Длительность заболевания, годы <sup>†</sup>	Распределение пациентов по течению заболевания, абс.	
		мужчины	женщины		ремитирующее	вторично-прогрессирующее
1-я группа (n=30)	37,5 ± 10,8	11	19	7 ± 4,4	24	6
2-я группа (n=25)	37,6 ± 9,1	11	14	8 ± 5,4	19	6
3-я группа (n=28)	41,5 ± 10,1	9	19	9,9 ± 7,4	21	7

В 1-ю группу включены пациенты с нормальными значениями нейтрализующих антител к препарату интерферона-бета-1b (от 0 до 20 ЛЕ), во 2-ю – с титром от 20 до 800 ЛЕ, в 3-ю – более 800 ЛЕ

\* Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения (M ± σ)

**Таблица 2.** Частота обострений рассеянного склероза у пациентов в зависимости от уровня нейтрализующих антител к интерферону-бета-1b

Группа	EDSS, баллы	Общее количество рецидивов за время заболевания, абс.	Длительность применения интерферона-бета-1b, мес.	Количество рецидивов на фоне применения интерферона-бета-1b, абс.	Количество рецидивов за последний год, абс.
1-я группа (n=30)	3,6 ± 1,7	5,8 ± 2,3	38 ± 18,6	2,1 ± 1,7	1,1 ± 0,9
2-я группа (n=25)	2,8 ± 1,4	4,6 ± 1,9	33,4 ± 17,9	0,8 ± 0,8	0,4 ± 0,6
3-я группа (n=28)	3,7 ± 1,8	4,8 ± 2,6	33,3 ± 17,9	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,5

Данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения (M ± σ)

Межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости (p > 0,05, критерий Манна – Уитни)

(n = 64) отмечена легкая и в основном средняя степени тяжести, при вторично-прогрессирующем течении (n = 19) – тяжелая степень (EDSS в стадии ремиссии – 2,69 ± 1,14 и 5,53 ± 0,88 балла соответственно).

Пациенты получали рекомбинантный ИФН-β-1b в дозе 8 млн МЕ подкожно через день (препарат Инфибета). Проведено определение титра НАТ в реакции нейтрализации антивирусной активности методом биологического титрования. Сыворотки от леченных пациентов были оценены на наличие НАТ к препарату ИФН-β-1b. Уровень антител сыворотки, нейтрализующих активность препарата ИФН-β-1b, оценивали количественно по способности сыворотки больного подавлять активность препарата, что определяли по цитодеструктивному действию классического тест-вируса ЕМС (вирус энцефаломиокардита мышей) на клетки ФЛЭЧ и измеряли в условных лабораторных единицах (ЛЕ). Исследование проводили в лаборатории интерфероногенеза ФГБУ

«Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

При статистической обработке данных использовали программу Microsoft Office Excel 2007. Определяли средние величины и среднее квадратическое отклонение (M ± σ), для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни.

### Результаты

Повышение титра НАТ выявлено у 63,9% (53 из 83) обследованных пациентов с длительностью применения ИФН-β-1b 33,3 ± 17,6 месяца.

В зависимости от уровня НАТ все пациенты были разделены на три группы. Их клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1, частота обострений на фоне терапии ИФН-β-1b – в табл. 2. Отметим: статистически значимых различий по количеству обострений получено не было (p > 0,05, критерий



Манна – Уитни), но наблюдались некоторые тенденции, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Более трети пациентов, составивших 1-ю группу (30 человек, средний возраст –  $37,5 \pm 10,8$  года), имели нормальные значения НАТ – от 0 до 20 ЛЕ. В этой группе отмечена наименьшая длительность заболевания – 7 лет – и наибольшая длительность иммуномодулирующей терапии – более 3 лет. У НАТ-отрицательных больных общее количество рецидивов за время заболевания составило  $5,8 \pm 2,3$ . Неврологический дефицит по шкале EDSS на момент проведения исследования оценивался в среднем в  $3,6 \pm 1,7$  балла, при этом 80% (24 из 30) пациентов имели ремитирующее течение рассеянного склероза. Количество рецидивов заболевания за время терапии препаратом ИФН- $\beta$ -1b составило  $2,1 \pm 1,7$ , в том числе за последний год –  $1,1 \pm 0,9$ . По этому критерию пациентов 1-й группы можно отнести к нонреспондерам (недостаточно отвечающим на терапию интерферонами).

Во 2-ю группу вошли пациенты с титром НАТ от 20 до 800 ЛЕ (25 человек, средний возраст –  $37,6 \pm 9,1$  года), длительностью заболевания  $8 \pm 5,4$  года. Иммуномодулирующую терапию они получали в течение  $33,4 \pm 17,9$  месяца. Общее количество рецидивов за время заболевания было  $4,6 \pm 1,9$ . Неврологический дефицит по шкале EDSS на момент проведения исследования равнялся в среднем  $2,8 \pm 1,4$  балла, при этом 76% (19 из 25) пациентов имели ремитирующее течение заболевания. Количество рецидивов рассеянного склероза на фоне применения ИФН- $\beta$ -1b составило  $0,8 \pm 0,8$ , в том числе за последний год –  $0,4 \pm 0,6$ . В данном случае, учитывая небольшое число обострений, пациентов можно было расценить как частичных респондеров (частота обострений менее 1 в год).

Средний возраст пациентов 3-й группы (28 человек с титром НАТ более 800 ЛЕ) был наибольшим ( $41,5 \pm 10,1$  года). Длительность заболевания у них приближалась к 10 годам. Иммуномодулирующую терапию они получали около 3 лет. Хотя число обострений у пациентов с высоким уровнем НАТ было меньше, чем у НАТ-отрицательных больных, выраженность неврологического дефицита по шкале EDSS на момент проведения исследования была наибольшей ( $3,7 \pm 1,8$ ,  $p > 0,05$ ), что указывало на относительно большую тяжесть обострений. Три четверти пациентов (21 из 28) имели ремитирующее течение заболевания. Количество рецидивов рассеянного склероза на фоне применения ИФН- $\beta$ -1b составило  $0,8 \pm 0,8$ , в том числе

за последний год –  $0,6 \pm 0,5$ . По этому признаку пациенты из данной группы относились к категории частичных респондеров.

## Обсуждение и заключение

В нашем исследовании частота образования НАТ при длительном применении ИФН- $\beta$ -1b оказалась достаточно высокой (63,9%) в сравнении с данными литературы (13,4%) [9]. Парадоксально, что в группе с низкими титрами НАТ (до 20 ЛЕ) отмечена большая частота обострений на фоне интерферонотерапии. Предположительно, это объясняется неоднородностью группы, патогенетическими особенностями. Хотя мы и не получили статистически значимых различий между группами, тем не менее наблюдается тенденция к увеличению числа обострений у пациентов в группе с высоким титром НАТ (более 800 ЛЕ). Эти пациенты также имели более выраженный неврологический дефицит по шкале EDSS, а доля больных с вторично-прогредиентным течением среди них была выше, чем в группе со средними показателями НАТ (от 20 до 800 ЛЕ).

Согласимся с мнением ряда авторов о необходимости изучения НАТ в динамике и в сравнении с течением рассеянного склероза [3]. В нашей работе некоторые несоответствия между уровнем НАТ и клинической картиной обусловлены, предположительно, проведением исследований НАТ на разных стадиях заболевания, в период от одной экзацербации до другой. В частности, в качестве причины низких титров НАТ нельзя исключить связывание антител с мишенями.

Таким образом, тестирование НАТ выявило разнонаправленные данные у пациентов с рассеянным склерозом, получающих терапию препаратом рекомбинантного интерферона. Основная цель настоящей публикации – сообщить о возможности проведения оценки уровня НАТ в нашей стране с помощью отечественной современной высокоинформативной методики. Для уточнения роли исследований НАТ требуются дальнейшие наблюдения, увеличение количества пациентов и создание однородных выборок. На наш взгляд, определение НАТ можно признать перспективным методом мониторинга лечения рассеянного склероза препаратами рекомбинантного интерферона. Исследование уровня и динамики НАТ у пациентов с неэффективностью интерферонотерапии может стать важным показателем, влияющим на выбор дальнейшего лечения. ©

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## Литература

1. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):460–9. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007.
2. Bridel C, Lalive PH. Update on multiple sclerosis treatments. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14012. doi: 10.4414/sm.w.2014.14012.
3. Farrell RA, Marta M, Gaeguta AJ, Souslova V, Giovannoni G, Creeke PI. Development of resistance to biologic therapies with reference to IFN- $\beta$ . *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):590–9. doi: 10.1093/rheumatology/ker445.
4. Fox E, Green B, Markowitz C, Murray R, Goodman AD, Glenski SJ, Loupe P, Cogburn JN. The effect of scheduled antibody testing on treatment patterns in interferon-treated patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:73. doi: 10.1186/1471-2377-14-73.
5. Bertolotto A, Capobianco M, Amato MP, Capello E, Capra R, Centonze D, Di Iorio M, Gallo A, Grimaldi L, Imberti L, Lugaresi A, Mancinelli C, Marrosu MG, Moiola L, Montanari E, Romano S, Musu L, Paolicelli D, Patti F, Pozzilli C, Rossi S, Salvetti M, Tedeschi G, Tola MR, Trojano M, Zafaroni M, Malucchi S; Italian Multiple Sclerosis Study group. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NABs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. *Neurol Sci.* 2014;35(2):307–16. doi: 10.1007/s10072-013-1616-1.
6. Seres E, Vécsei L. Significance of neutralizing antibodies to immunomodulatory therapy and their laboratory analysis in multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz.* 2006;59(5–6):156–62.
7. Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdova E, Hemmer B, Hillert J, Kappos L, Kieseier B, Killestein J, Malcus C, Comabella M, Pachner A, Schellekens H, Sellebjerg F, Selmaj K, Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: expert panel report. *J Neurol.* 2007;254(7):827–37. doi: 10.1007/s00415-006-0486-3.
8. Оспельникова ТП, Морозова ОВ, Исаева ЕИ, Лиждвой ВЮ, Колодяжная ЛВ, Андреева СА, Котов СВ, Ершов ФИ. Мониторинг цитокинов у больных рассеянным склерозом в процессе лечения препаратом IFN $\beta$ -1a. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8–2):71.
9. Hegen H, Millionig A, Bertolotto A, Comabella M, Giovannoni G, Guger M, Hoelzl M, Khalil M, Killestein J, Lindberg R, Malucchi S, Mehling M, Montalban X, Polman CH, Rudzki D, Schautzer F, Sellebjerg F, Sorensen PS, Deisenhammer F. Early detection of neutralizing antibodies to interferon-beta in multiple sclerosis patients: binding antibodies predict neutralizing antibody development. *Mult Scler.* 2014;20(5):577–87. doi: 10.1177/1352458513503597.
10. Creeke PI, Farrell RA. Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- $\beta$  in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(1):3–17. doi: 10.1177/1756285612469264.
11. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S; European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology.* 2005;65(1):40–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000171747.59767.5c.
12. Pachner AR, Warth JD, Pace A, Goelz S; INSIGHT investigators. Effect of neutralizing antibodies on biomarker responses to interferon beta: the INSIGHT study. *Neurology.* 2009;73(18):1493–500. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98db.
13. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs.* 2009;23(5):379–96. doi: 10.2165/00023210-200923050-00003.
14. Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon. *Neurology.* 2007;68(24 Suppl 4):S16–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000277705.63813.84.
15. Hegen H, Schleiser M, Gneiss C, Di Pauli F, Ehling R, Kuenz B, Lutterotti A, Berger T, Deisenhammer F. Persistency of neutralizing antibodies depends on titer and interferon-beta preparation. *Mult Scler.* 2012;18(5):610–5. doi: 10.1177/1352458511426738.
16. van der Voort LF, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67(4):402–7. doi: 10.1001/archneurol.2010.21.
17. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(11):817–27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01386.x.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.

## References

1. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):460–9. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.007.
2. Bridel C, Lalive PH. Update on multiple sclerosis treatments. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14012. doi: 10.4414/sm.w.2014.14012.
3. Farrell RA, Marta M, Gaeguta AJ, Souslova V, Giovannoni G, Creeke PI. Development of resistance to biologic therapies with reference to IFN- $\beta$ . *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):590–9. doi: 10.1093/rheumatology/ker445.
4. Fox E, Green B, Markowitz C, Murray R, Goodman AD, Glenski SJ, Loupe P, Cogburn JN. The effect of scheduled antibody testing on treatment patterns in interferon-treated patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:73. doi: 10.1186/1471-2377-14-73.
5. Bertolotto A, Capobianco M, Amato MP, Capello E, Capra R, Centonze D, Di Iorio M, Gallo A, Grimaldi L, Imberti L, Lugaresi A, Mancinelli C, Marrosu MG, Moiola L, Montanari E, Romano S, Musu L, Paolicelli D, Patti F, Pozzilli C, Rossi S, Salvetti M, Tedeschi G, Tola MR, Trojano M, Zafaroni M, Malucchi S; Italian Multiple Sclerosis Study group. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NABs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. *Neurol Sci.* 2014;35(2):307–16. doi: 10.1007/s10072-013-1616-1.
6. Seres E, Vécsei L. Significance of neutralizing antibodies to immunomodulatory therapy and their laboratory analysis in multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz.* 2006;59(5–6):156–62.
7. Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdova E, Hemmer B, Hillert J, Kappos L, Kieseier B, Killestein J, Malcus C, Comabella M, Pachner A, Schellekens H, Sellebjerg F, Selmaj K, Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: expert panel report. *J Neurol.* 2007;254(7):827–37. doi: 10.1007/s00415-006-0486-3.
8. Оспельникова ТП, Морозова ОВ, Исаева ЕИ, Лиждвой ВЮ, Колодяжная ЛВ, Андреева СА, Котов СВ, Ершов ФИ. Мониторинг цитокинов у больных рассеянным склерозом в процессе лечения препаратом IFN $\beta$ -1a. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8–2):71.





- sesse lecheniya preparatom IFN $\beta$ -1a [Cytokine monitoring in multiple sclerosis patients on treatment with IFN $\beta$ -1a]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2015;115(8–2):71 (in Russian).
9. Hegen H, Millonig A, Bertolotto A, Comabella M, Giovanonni G, Guger M, Hoelzl M, Khalil M, Killestein J, Lindberg R, Malucchi S, Mehling M, Montalban X, Polman CH, Rudzki D, Schautzer F, Sellebjerg F, Sørensen PS, Deisenhammer F. Early detection of neutralizing antibodies to interferon-beta in multiple sclerosis patients: binding antibodies predict neutralizing antibody development. *Mult Scler.* 2014;20(5):577–87. doi: 10.1177/1352458513503597.
  10. Creeke PI, Farrell RA. Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- $\beta$  in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(1):3–17. doi: 10.1177/1756285612469264.
  11. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S; European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology.* 2005;65(1):40–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000171747.59767.5c.
  12. Pachner AR, Warth JD, Pace A, Goelz S; INSIGHT investigators. Effect of neutralizing antibodies on biomarker responses to interferon beta: the INSIGHT study. *Neurology.* 2009;73(18):1493–500. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98db.
  13. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs.* 2009;23(5):379–96. doi: 10.2165/00023210-200923050-00003.
  14. Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon. *Neurology.* 2007;68(24 Suppl 4):S16–22. doi: 10.1212/01.wnl.0000277705.63813.84.
  15. Hegen H, Schleiser M, Gneiss C, Di Pauli F, Ehling R, Kuenz B, Lutterotti A, Berger T, Deisenhammer F. Persistency of neutralizing antibodies depends on titer and interferon-beta preparation. *Mult Scler.* 2012;18(5):610–5. doi: 10.1177/1352458511426738.
  16. van der Voort LF, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67(4):402–7. doi: 10.1001/archneurol.2010.21.
  17. Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C; EFNS Task Force on Anti-IFN-beta Antibodies in Multiple Sclerosis. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(11):817–27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01386.x.
  18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.

## The influence of neutralizing antibodies to interferon-beta on progression of multiple sclerosis

Lizhdvoy V.Yu.<sup>1</sup> • Ospel'nikova T.P.<sup>2</sup> • Kotov S.V.<sup>1</sup>

**Background:** Neutralizing antibodies (NABs) affect the effectiveness of interferon therapy in patients with multiple sclerosis; however, this influence cannot be considered as unequivocal. NABs formation is determined by several factors, such as frequency and duration of administration, interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) formulation and the patient's genotype. It has been found that NAB titers vary over time. **Aim:** To assess the levels of NABs to IFN- $\beta$  in patients with multiple sclerosis and to investigate their relationship to disease progression. **Materials and methods:** We analyzed serum samples from 83 multiple sclerosis patients after a long-term IFN- $\beta$ -1b treatment; NABs detection reaction was performed by assessment of their cytopathic effect. **Results:** NABs were found in 63.9% (53 of 83) of patients with duration of IFN- $\beta$ -1b treatment of  $33.3 \pm 17.6$  months. All NAB-positive patients were treated with high-dose IFN- $\beta$ . Patients with titers  $> 800$  LU ( $n = 28$ )

demonstrated a trend towards more advanced neurologic deficit on the Expanded Disability Status Scale (EDSS), compared to the patients with normal NABs titers (0 to 20 LU,  $n = 30$ ) and intermediate titers (20 to 800 LU,  $n = 25$ ) ( $p > 0.05$ ). The exacerbation rate in the group with NABs titers from 20 to 800 LU was insignificantly lower than that in the group with NABs  $> 800$  and in the NAB-negative patients ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** Testing for NABs may be a promising method for monitoring of IFN- $\beta$  therapy in multiple sclerosis. There was a trend towards more pronounced neurological deficit in patients with high NABs titers, but paradoxical data on a high rate of exacerbations in NAB-negative patients requires further study.

**Key words:** multiple sclerosis, interferon- $\beta$ , neutralizing antibodies, duration of treatment, EDSS

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-318-323

**Lizhdvoy Viktoriya Yu.** – MD, Senior Research Fellow, Department of Neurology<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 57 38.  
 E-mail: lijdvoy@mail.ru

**Ospel'nikova Tat'yana P.** – MD, Senior Research Fellow, Laboratory of Interferonogenesis<sup>2</sup>

**Kotov Sergey V.** – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 18 Gamalei ul., Moscow, 123098, Russian Federation