

Поступила в редакцию 23.09.2025
 Принята к публикации 25.12.2025
 Опубликовано 20.03.2026
 УДК: 616.24-002.5'036.87-07-08
 DOI: 10.26212/2227-1937.2026.83.87.009

НЕОПТЕРИН В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Танжарыкова Г.Н.¹, Дильмагамбетов Д.С.¹,
 Морозова Т.И.², Ильясов Е.Н.³

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актөбе, Қазақстан
²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава
 России, Саратов, Россия
³ГКП «Актюбинский областной фтизиопульмонологический центр» на ПХВ, Актөбе, Қазақстан

Введение: Туберкулез на сегодняшний день остается одной из глобальных проблем здравоохранения. Несмотря на внедрение современных методов диагностики и лечения, туберкулез характеризуется распространением лекарственно-устойчивых форм и рецидивами заболевания. В связи с этим возрастает интерес к поиску биомаркеров, способных повысить точность диагностики и эффективность мониторинга лечения туберкулеза. Неоптерин рассматривается как один из перспективных маркеров, так как отражает активацию клеточного иммунитета и может служить важным диагностическим и прогностическим показателем при туберкулезе органов дыхания.

Цель исследования: Изучить диагностическую и прогностическую роль неоптерина в выявлении и мониторинге лечения рецидивов туберкулеза.

Материалы и методы. Поиск литературы осуществлялся в международных и региональных базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY, CyberLeninka) за 2013-2025 годы. В анализ включены оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и клинические испытания, содержащие данные об уровнях неоптерина у взрослых пациентов с туберкулезом.

Результаты. Результаты свидетельствуют, что уровень неоптерина при рецидивах значительно выше, чем при впервые выявленных формах туберкулеза, что отражает усиленную активацию клеточного иммунного ответа и коррелирует с тяжестью клинического течения. Биомаркер продемонстрировал перспективность применения для оценки риска неблагоприятного исхода, прогнозирования рецидивов и мониторинга эффективности лечения туберкулеза.

Обсуждение. Неоптерин демонстрирует высокую диагностическую и прогностическую ценность при рецидивах туберкулеза, отражая активность клеточного иммунного ответа. Его динамика в процессе лечения ассоциируется с клиническим исходом и риском рецидива, что указывает на потенциальную целесообразность использования неоптерина как дополнительного показателя клинической оценки.

Заключение. Неоптерин отражает активацию клеточного иммунитета и коррелирует с активным туберкулезом, в том числе с рецидивами и тяжестью заболевания. Неоптерин является ценным дополнительным биомаркером, позволяющим повысить эффективность диагностики и мониторинга лечения туберкулеза. Полученные данные подтверждают целесообразность дальнейших многоцентровых исследований для стандартизации метода и внедрения неоптерина в клиническую практику.

Ключевые слова: рецидив туберкулеза, повторный случай, туберкулез органов дыхания, неоптерин, биомаркер, диагностика туберкулеза, мониторинг лечения туберкулеза.

ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ РЕЦИДИВІҢ ДИАГНОСТИКАЛАУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ МОНИТОРИНГІНДЕГІ НЕОПТЕРИН (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Танжарыкова Г.Н.¹, Дильмагамбетов Д.С.¹,
 Морозова Т.И.², Ильясов Е.Н.³

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан
²РФ ДСМ-нің «В.И. Разумовский атындағы Саратов мемлекеттік медицина университеті» ФМБЖББМ,
 Саратов, Ресей
³ШЖҚ «Ақтөбе облыстық фтизиопульмонологиялық орталығы» КМК, Ақтөбе, Қазақстан

Кіріспе: Қазіргі таңда туберкулез денсаулық сақтау саласындағы жаһандық мәселелердің бірі болып қала береді. Диагностика мен емдеудің заманауи әдістерінің енгізілгеніне қарамастан, туберкулез дәріге көнбейтін түрлерімен және рецидивтің таралуымен сипатталады. Осыған байланысты туберкулезді диагностикалаудың дәлдігін арттырып, емдеу барысын тиімді бақылауға мүмкіндік беретін биомаркерлерді іздеуге қызығушылық артып отыр. Неоптерин — перспективті маркерлердің бірі ретінде қарастырылады, себебі ол жасушалық

иммунитеттің белсендірілуін көрсетіп, 9быны салу ағзаларының туберкулезі кезінде маңызды диагностикалық әрі болжамдық көрсеткіш бола алады.

Зерттеудің мақсаты: Туберкулездің қайталануын анықтау мен емдеу барысын бақылауда неоптериннің диагностикалық және болжамдық рөлін зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Әдебиеттерді іздеу 2013-2025 жылдар аралығында халықаралық және өңірлік дерекқорларда (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY, CyberLeninka) жүргізілді. Талдауға туберкулезбен ауыратын ересек науқастардағы неоптерин деңгейлері туралы деректер бар түпнұсқалық зерттеулер, жүйелі шолулар, метаанализдер және клиникалық сынақтар енгізілді.

Нәтижелер. Зерттеу нәтижелері бойынша туберкулездің алғаш анықталған түрлеріне карағанда рецидивтік жағдайларда неоптерин деңгейі айтарлықтай жоғары екені байқалды, бұл жасушалық иммундық жауаптың күшейген белсенділігін көрсетеді және аурудың клиникалық ағымының ауырлығымен өзара байланыста болады. Аталған биомаркер туберкулездің қолайсыз аяқталу қаупін бағалау, рецидивтердің алдын ала болжамын жасау және емнің тиімділігін бақылау үшін қолдануға перспективті құрал ретінде танылды.

Талқылау. Неоптерин туберкулездің рецидиві кездерінде жоғары диагностикалық және болжамдық маңыздылығын көрсетеді, жасушалық иммундық жауаптың активтілігін көрсетеді. Емдеу барысындағы оның динамикасы клиникалық нәтижемен және қайталану қаупімен байланысты, бұл неоптеринді клиникалық бағалау қосымша көрсеткіші ретінде пайдалану мүмкіндігін көрсетеді.

Қорытынды. Неоптерин жасушалық иммунитеттің белсендірілуін көрсетеді және белсенді туберкулезбен, оның ішінде рецидивтермен және аурудың ауырлығымен корреляцияланады. Неоптерин туберкулезді диагностикалау мен емдеу мониторингінің тиімділігін арттыруға мүмкіндік беретін құнды қосымша биомаркер. Алынған мәліметтер әдісті стандартизациялау және неоптеринді клиникалық практикаға енгізу үшін көпорталықты әрі зерттеулер жүргізудің өзектілігін растайды.

Түйінді сөздер: туберкулездің рецидиві, қайталанған жағдай, 9быны салу мүшелерінің туберкулезі, неоптерин, биомаркер, туберкулезді диагностикалау, туберкулездің емін бақылау.

NEOPTERIN IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT MONITORING OF TUBERCULOSIS RELAPSES (LITERATURE REVIEW)

Tanzharykova G.N.¹, Dilmagambetov D.S.¹, Morozova T.I.², Piyassov E.N.³

¹*NJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University", Aktobe, Kazakhstan*

²*FSBEI of HE «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia*

³*SCE on REM «Aktobe Regional Phthisiopulmonology Center», Aktobe, Kazakhstan*

Introduction: Tuberculosis remains one of the global public health challenges today. Despite the implementation of modern diagnostic and treatment methods, tuberculosis is still characterized by the spread of drug-resistant forms and disease relapses. In this regard, there is growing interest in identifying biomarkers that can improve diagnostic accuracy and the effectiveness of treatment monitoring. Neopterin is considered one of the promising markers, as it reflects the activation of cellular immunity and can serve as an important diagnostic and prognostic indicator in pulmonary tuberculosis.

Objective: To investigate the diagnostic and prognostic role of neopterin in the detection and treatment monitoring of tuberculosis relapses.

Materials and Methods. A literature search was conducted in international and regional databases (Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY, CyberLeninka) covering the period from 2013 to 2025. The analysis included original research studies, systematic reviews, meta-analyses, and clinical trials containing data on neopterin levels in adult patients with tuberculosis.

Results. The results indicate that neopterin levels are significantly higher in cases of tuberculosis relapse compared to newly diagnosed forms of the disease, reflecting enhanced activation of the cellular immune response and correlating with the severity of the clinical course. This biomarker has demonstrated promising potential for assessing the risk of adverse outcomes, predicting relapses and monitoring the effectiveness of tuberculosis treatment.

Discussion. Neopterin demonstrates high diagnostic and prognostic value in tuberculosis relapses, reflecting the activity of the cellular immune response. Changes in neopterin levels during treatment are associated with clinical outcomes and the risk of relapse, indicating the potential usefulness of neopterin as an additional indicator in clinical assessment.

Conclusion. Neopterin reflects the activation of cellular immunity and correlates with active tuberculosis, including relapses and disease severity. Neopterin is a valuable additional biomarker that can enhance the effectiveness of tuberculosis diagnosis and treatment monitoring. The obtained data support the feasibility of further multicenter studies for method standardization and the implementation of neopterin into clinical practice.

Keywords: tuberculosis relapse, recurrent case, pulmonary tuberculosis, neopterin, biomarker, tuberculosis diagnosis, monitoring of tuberculosis treatment.

Введение. Туберкулез остается одной из ведущих причин смертности от инфекционных заболеваний в мире, представляя серьезную угрозу глобальному здравоохранению. Несмотря на значительные успехи в диагностике, лечении и профилактике, ежегодно фиксируется высокий уровень заболеваемости и смертности от туберкулеза. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о глобальной борьбе с туберкулезом за 2024 год, в 2023 году у 10,8 млн человек выявлено данное заболевание, 1,25 млн случаев завершились летальным исходом [1]. Распространение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, высокая частота рецидивов и рост числа случаев коинфекции с ВИЧ остаются одними из ключевых факторов, осложняющих контроль над заболеванием.

Несмотря на положительные результаты клинических исследований, где частота рецидивов после лечения не превышает 2-3% [1,2], данные клинической практики демонстрируют иные показатели. По данным метаанализа, включавшего 145 исследований, при среднем сроке наблюдения 2 года показатель повторных случаев после успешно проведенного лечения составил 2,26 (1,87–2,73) на 100 пациентов в год [3,4]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на риск развития рецидивов туберкулеза.

Основными факторами, способствующими развитию рецидива туберкулеза, являются лекарственная устойчивость возбудителя (RR 3,49; 95% CI 1,86–6,53), низкая приверженность к лечению, ВИЧ-инфекция ассоциируется преимущественно с реинфекцией (RR 4,65; 95% CI 1,71–12,65) [5]. Тяжелое клиническое течение при рецидивах заболевания, массивное бактериовыделение и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) [6] требуют разработки высокочувствительных биомаркеров для

своевременной диагностики и мониторинга лечения.

Неоптерин – это низкомолекулярный биомаркер класса птеридинов, синтезируемый макрофагами при стимуляции γ -интерфероном через фермент GTP-циклогидролазу I из гуанозинтрифосфата [7, 8]. Уровень неоптерина в сыворотке крови, моче и других биологических жидкостях отражает активацию Th1-клеточного звена иммунитета и степень окислительного стресса. Повышенные концентрации неоптерина обнаружены при активном туберкулезе, в том числе у пациентов с рецидивами и коррелируют с тяжестью воспалительного процесса и ответом на противотуберкулезное лечение.

Измерение уровня неоптерина проводится методами ELISA, HPLC или радиоиммуноанализа, однако в современных исследованиях изучается потенциал быстрых иммунологических тестов для неинвазивного мониторинга, включая экспресс-определение неоптерина в моче за 15 минут [9, 10]. Однако неспецифичность повышения неоптерина при вирусных, аутоиммунных и злокачественных состояниях требует тщательной валидации его диагностической точности в комплексе с другими маркерами (CRP (С-реактивный белок), цитокины).

Таким образом, обзор литературы направлен на всесторонний анализ роли неоптерина в ранней диагностике рецидивов туберкулеза органов дыхания и оценку его эффективности в мониторинге лечения.

Материалы и методы. В рамках систематического обзора была проведена всесторонняя оценка научных публикаций, посвященных диагностической и прогностической ценности уровня неоптерина у пациентов с туберкулезом органов дыхания, включая случаи рецидива заболевания. Поиск литературы осуществлялся в международных электронных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, в региональных источниках и научных

медицинских журналах, индексируемых в eLIBRARY и CyberLeninka.

Ключевые слова и поисковые фразы включали: “tuberculosis relapse”, “pulmonary tuberculosis”, “neopterin”, “biomarkers in TB”, “monitoring treatment of tuberculosis”, “recurrent TB diagnosis” и их эквиваленты на русском языке. Поиск охватывал публикации за период с 2013 по 2025 годы, с акцентом на оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и клинические испытания. Критерии включения: публикации, содержащие сведения об уровнях неоптерина у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и с рецидивами заболевания; исследования с участием взрослых пациентов (≥ 18 лет); статьи на английском и русском языках; доступность полного текста. Критерии исключения: обзорные статьи без оригинальных данных; исследования и публикации с низким качеством методологии (по критериям PRISMA и GRADE). Процедура отбора включала два этапа: предварительный скрининг по заголовкам и аннотациям, а затем – оценку полнотекстовых версий.

Результаты. Неоптерин представляет собой чувствительный маркер клеточного иммунного ответа, выделяемый макрофагами в ответ на стимуляцию γ -интерфероном. Его повышение наблюдается при различных инфекционных и воспалительных заболеваниях, включая туберкулез.

По данным Eisenhut M. (2013), неоптерин обладает высокой диагностической ценностью в выявлении активных форм туберкулеза. В частности, чувствительность маркера при активном туберкулезе может достигать 85-90%, а специфичность – 70-80%, особенно при использовании в комплексе с другими биомаркерами воспаления [11].

Согласно систематическому обзору и метаанализу Saghazadeh A. и Rezaei N. (2022), уровень неоптерина в крови и моче был статистически значимо выше у пациентов с активным туберкулезом по сравнению со здоровыми и оставался повышенным у пациентов с рецидивами

заболевания, особенно при сопутствующей ВИЧ-инфекции. Общая чувствительность составила около 83%, специфичность – около 76%, что подтверждает его надежность как инструмента ранней диагностики туберкулеза, особенно в условиях ограниченного доступа к микробиологическим методам [12].

В исследовании Salmanzadeh S. et al. (2020) было выявлено, что уровень неоптерина достоверно выше у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом, чем у здоровых лиц и пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, что подчеркивает его ценность как индикатора активного воспаления [7].

Работа Sigal G.B. et al. (2017) показала, что неоптерин входит в число 10 наиболее чувствительных иммунных маркеров тяжести течения и эффективности лечения туберкулеза. Уровни неоптерина значительно снижались в процессе успешной противотуберкулезной терапии, что делает его удобным биомаркером для мониторинга туберкулеза и оценки ответа на лечение [13]. Исследование, опубликованное в журнале *Journal of Immunology* (Saghazadeh A., 2022), указывает на то, что комбинация неоптерина с другими биомаркерами (например, интерферон гамма (далее ИФН- γ), индуцибельный белок (далее IP-10)) повышает прогностическую точность диагностики заболевания, особенно при коинфекции с ВИЧ или наличии лекарственной устойчивости МБТ [12].

Дополнительные данные представлены в исследовании Isa F. et al. (2018), в котором применялся масс-спектрометрический анализ мочи для выявления биомаркеров туберкулеза, включая неоптерин. Повышенные уровни неоптерина коррелировали с бактериальной нагрузкой и выраженностью симптомов, что также свидетельствует о его высокой чувствительности к активной фазе заболевания. Уровень неоптерина в сыворотке крови и моче обладает доказанной клинической ценностью в диагностике туберкулеза, особенно в условиях, когда традиционные микробиологические методы затруднены

или недоступны. Он также может использоваться в качестве динамического маркера для оценки эффективности лечения [14].

В ряде исследований проведено сравнение диагностической ценности неоптерина с традиционными микробиологическими (микроскопия, культуральные исследования) и молекулярно-генетическими методами при выявлении рецидивов туберкулеза органов дыхания.

Микроскопическое исследование патологического материала по методу Цилю-Нильсена остается наиболее доступным методом первичной верификации туберкулеза. Его чувствительность при наличии выраженного бактериовыделения достигает примерно 75%, специфичность – около 94%, при этом результат готов в течение нескольких часов [15]. Однако при низкой бактериальной нагрузке, что часто характерно для повторных случаев и пациентов на фоне лечения, чувствительность резко падает, и число ложноотрицательных результатов увеличивается.

Молекулярно-генетический тест Xpert MTB/RIF позволяет детектировать *Mycobacterium tuberculosis* и мутации гена *rpoB* (маркер устойчивости рифампицина) за 1-2 часа. Чувствительность данного теста достигает 91,5%, специфичность – 99,6% даже при низкой бактериальной нагрузке, что значительно ускоряет постановку диагноза и выбор лечения [16]. Высокая стоимость оборудования и расходных материалов ограничивает его повсеместное применение в регионах с ограниченными ресурсами.

Культуральные методы на среде Левенштейна-Йенсена и в автоматизированных жидких системах (MGIT) демонстрируют более высокую чувствительность (80-90%) и практически абсолютную специфичность (около 100%), что делает их «золотым стандартом» диагностики [17]. Основным ограничением остается длительное время получения результата (2-8 недель) и необходимость

специализированной лаборатории с соблюдением мер биобезопасности.

Уровень неоптерина в сыворотке крови или моче отражает степень активации Th1-звена иммунитета и окислительного стресса при туберкулезе. Как показал Eisenhut M. (2013), диагностическая чувствительность неоптерина достигает 85-90%, специфичность – 70-80% при впервые диагностированном туберкулезе и рецидивах заболевания [11]. В дополнение к скорости получения результатов (<24 часов), неинвазивности и простоте теста, неоптерин позволяет оперативно обследовать пациентов с подозрением на рецидив заболевания, особенно когда сбор мокроты затруднен. Вместе с тем неспецифичное повышение его уровня при вирусных и аутоиммунных заболеваниях требует подтверждения микробиологическими или молекулярно-генетическими методами исследования.

Таким образом, неоптерин целесообразно рассматривать как дополнение к существующим диагностическим алгоритмам: он может служить первым этапом быстрого скрининга и помимо классических методов исследования (микроскопия, посев, молекулярно-генетические) повышать общую эффективность выявления туберкулеза.

Ниже приведены примеры из литературы, иллюстрирующие, какие пороговые значения уровня неоптерина используются для выявления туберкулеза и как при этом меняются прогностические показатели.

В серии наблюдений Mousavi M. et al. (2019) для отличия пациентов с туберкулезом от здоровых добровольцев выбрали порог 8,05 нмоль/л сывороточного неоптерина. При таком показателе чувствительность составила 80,05%, специфичность – 86,5%, ППВ – 85,3%, ОПВ – 82,1%, AUC – 0,87 [18].

В работе Çok G. et al. (2007) для плеврального выпота установили порог 4,7 Ед/л неоптерина. При этом метод показал чувствительность – 86%, специфичность – 72,6%, ППВ ≈ 85% и ОПВ ≈ 84% (AUC 0,794) [19]. Эти примеры демонстрируют, что выбор оптимального порога

неоптерина зависит от популяции и клинического контекста, при этом ППВ и ОПВ варьируют в зависимости от исходной распространенности заболевания в исследуемой когорте.

Эффективность противотуберкулезного лечения можно оперативно отслеживать по изменению уровня неоптерина – маркера активации Th1-звена иммунитета и окислительного стресса. Так, у ВИЧ-положительных пациентов с активным туберкулезом органов дыхания Ciccacci et al. (2019) продемонстрировали, что средний плазменный неоптерин падает с 45,2 нмоль/л до 28,7 нмоль/л уже к 2-му месяцу лечения и достигает 15,1 нмоль/л к 6-ти месяцам лечения ($p < 0,001$) [20]. Аналогичная тенденция отмечена в когорте пациентов с внелегочными формами туберкулеза: к концу четырехмесячной интенсивной фазы лечения неоптерин уменьшается на 40% (с 32,5 до 19,5 нмоль/л; $p = 0,002$) Goyal et al. (2017) [21]. У жителей Гамбии Mendy et al. (2016) за 8 недель лечения уровень неоптерина снижался с медианы 38 нмоль/л до 22,3 нмоль/л ($p < 0,001$), причем дальнейшее уменьшение коррелировало с полным исчезновением клинических симптомов [22]. Таким образом, динамика уровня содержания неоптерина отражает биологический ответ на лечение и позволяет выявлять пациентов с задержкой клинической ремиссии.

Снижение уровня неоптерина во время лечения тесно связано с традиционными индикаторами успеха лечения. Во-первых, у Ciccacci et al. (2019) стойкое снижение неоптерина к 2-м месяцам коррелировало с отрицательной конверсией посевов ($r = 0,68$; $p < 0,001$) и исчезновением кислотоустойчивых бактерий в мазках ($r = 0,62$; $p < 0,001$) [20]. Во-вторых, Goyal et al. (2017) установили, что уменьшение неоптерина также согласуется с клиническими шкалами симптомов (кашель, лихорадка, потливость; $r = 0,55$; $p = 0,004$) и самочувствием пациентов (VAS; $r = 0,49$; $p = 0,01$) [21]. В исследовании Skogmar et al. (2015) продемонстрировали, что снижение неоптерина на $\geq 30\%$ к

финалу лечения связано с более выраженным рентгенологическим разрешением инфильтративных изменений ($OR = 3,2$; 95% CI 1,4–7,1; $p = 0,006$) [23]. У ВИЧ-инфицированных пациентов, согласно данным Uwimana и соавт. (2021), более выраженное снижение уровня неоптерина в сочетании с ростом НМОХ1 отмечалось у пациентов с положительным ответом на лечение: к 6-му месяцу терапии уровень неоптерина снизился на 45%, тогда как у пациентов без клинического улучшения снижение составило лишь 18% ($p < 0,01$) [24]. Таким образом, на основании этих данных можно выделить ориентиры для мониторинга лечения туберкулеза.

Оптимальный протокол мониторинга лечения туберкулеза включает четыре ключевых этапа: до начала лечения, на 2-8 неделе, на 4-м и 6-м месяцах. Быстрое снижение уровня неоптерина более чем на 25% в интенсивной фазе лечения ассоциируется с ранней микробиологической конверсией, падение $\geq 40\%$ к 4-му месяцу достоверно снижает риск развития рецидива туберкулеза ($OR = 0,28$; 95% CI 0,10–0,79; $p = 0,017$). Завершение лечения с уровнем < 15 нмоль/л коррелирует с клинико-рентгенологической ремиссией и отрицательной конверсией культур. Снижение $> 30\%$ к 2-3 месяцу отражает благоприятный прогноз, тогда как менее 15% указывает на высокий риск неудачи лечения и необходимость пересмотра дальнейшей тактики [21–23, 25].

Кроме динамики, немаловажное значение имеет и исходный уровень неоптерина перед началом лечения. Во-первых, исходный уровень неоптерина четко отражает активность туберкулезного процесса: в сравнении с неактивной формой легочного туберкулеза средняя сывороточная концентрация у пациентов с бактериовыделением была в 7,6 раза выше (74,9 нмоль/л против 9,8 нмоль/л; $p < 0,001$) [20]. Во-вторых, у ВИЧ-инфицированных пациентов исходная концентрация неоптерина обратно коррелирует с приростом CD4-лимфоцитов после шестимесячного

лечения (Spearman's $\rho = -0,53$; $p < 0,001$), что свидетельствует о том, что более высокие уровни маркера указывают на угрожающе низкий иммунологический ответ и, следовательно, на повышенный риск рецидива [22].

Согласно данным метаанализа, величина эффекта для уровня неоптерина при сравнении пациентов до и после лечения составила 1,13–1,46 и при сравнении до лечения со здоровыми лицами достигала 1,99. Эти результаты подчеркивают, что сохраняющиеся высокие концентрации неоптерина могут рассматриваться как фактор риска неэффективности лечения и развития рецидива туберкулеза [12].

Для повышения точности прогноза развития рецидива туберкулеза и оценки тяжести иммунодефицита в литературе описаны несколько мультивариантных моделей. Так, в рамках ROC-анализа была предложена модель CD4-прогноза, где использование комбинированной панели «неоптерин и С-реактивный белок (CRP)» позволило достичь площади под кривой (AUC) 0,64 при предсказании уровня CD4 < 100 клеток/мм³ [23]. Этот результат указывает на умеренную прогностическую ценность модели в отношении степени иммунодефицита. Другим направлением стало формирование панелей скрининговых маркеров активного туберкулеза. Согласно данным систематического обзора, включение неоптерина в мультибиомаркерные алгоритмы (совместно с IP-10, CRP и рядом других показателей) повышает чувствительность скрининга активного заболевания до 85% при сохранении специфичности около 80% [26]. Такой подход позволяет расширить диагностический потенциал традиционных методов и снизить риск недооценки активности туберкулезного процесса. Особое значение имеет прогностическая модель для диагностики внелегочных форм туберкулеза. Показано, что комбинация «неоптерина с интерфероном- γ (IFN- γ) и интерлейкином-2 (IL-2)» обеспечивает значительно лучшие диагностические характеристики по

сравнению с использованием каждого маркера по отдельности [21]. Это подчеркивает целесообразность интеграции неоптерина в панели биомаркеров для более точной оценки клинического статуса пациентов. Таким образом, мультивариантные модели, основанные на включении неоптерина в комбинации с другими иммунологическими маркерами, демонстрируют перспективность в диагностике, прогнозировании течения и мониторинге лечения туберкулеза, включая его рецидивы и внелегочные формы.

Для раннего предупреждения осложнений при туберкулезе в литературе описаны различные пороговые значения иммунологических маркеров. Так, было показано, что уровень сывороточного неоптерина более 30 нмоль/л ассоциирован с высокой активностью туберкулезного процесса и требует усиленного клинического контроля. При повышении концентрации неоптерина до ≥ 110 нмоль/л выявляется выраженная связь с массивным бактериовыделением, что указывает на наличие высокой бактериальной нагрузки у пациента [23]. Для внелегочных форм туберкулеза показано, что уровень неоптерина ≥ 20 нмоль/л позволяет дифференцировать пациентов и здоровых лиц, подтверждая его диагностическую ценность [22, 23]. Динамика сочетанного определения неоптерина и β_2 -микроглобулина имеет важное прогностическое значение: уменьшение их уровней менее чем на 25% к 2-3-му месяцу лечения рассматривается как ранний маркер недостаточной эффективности лечения, что позволяет своевременно изменить тактику ведения пациента [21].

Традиционные методы диагностики и мониторинга туберкулеза, такие как микроскопия мазков по Цилю-Нильсену и посевы на средах Левенштейна-Йенсена, занимают от 1-2 дней до 6-8 недель, чувствительность мазков составляет лишь 50-60% при нагрузке $>10^3$ КОЕ/мл [26]. В то же время определение неоптерина в

сыворотке или моче методом ELISA или масс-спектрометрии дает результат за 2-4 часа, что позволяет существенно ускорить клинические решения и скорректировать лечение на ранних этапах. Кроме того, забор мочи для анализа соотношения неоптерин/креатинин является безболезненным и не требует инвазивных вмешательств (например, бронхоальвеолярного лаважа), а стандартизованные протоколы подготовки и хранения образцов минимизируют технические артефакты.

Однако при всем удобстве у методов измерения неоптерина существуют ограничения. В разных исследованиях применяют ELISA, HPLC и масс-спектрометрию, что приводит к расхождению абсолютных значений (например, у Isa et al. (2018) концентрации мочевого неоптерина/креатинина варьировали 10-80 мкмоль/моль в зависимости от метода подготовки образца) [14]. Следует учитывать влияние сопутствующих заболеваний. При ревматоидном артрите и во время биологической терапии уровень неоптерина может быть повышен вне зависимости от формы туберкулеза, что обуславливает необходимость учета анамнеза и возможной корректировки пороговых значений [27]. У ВИЧ-инфицированных исходный уровень неоптерина тоже может быть повышен, что предъявляет дополнительные требования к калибровке системы и сравнению результатов с контрольной группой [23, 26].

Для перехода неоптерина в рутинную практику необходимы единые международные рекомендации по методам измерения, валидации результатов и закреплению пороговых значений для различных популяций и клинических форм туберкулеза.

Современные подходы делают ставку на мультибиомаркерные панели. В клиническом испытании Sigal et al. из 70 исследованных маркеров (включая неоптерин, IL-6, TNF- α и IP-10) отобрали РАМР-панель, давшую чувствительность – 85% и специфичность – 80% при оценке

тяжести заболевания и ответа на лечение [13].

Ciccacci et al. (2019) показали, что комбинация сывороточного неоптерина, CRP и IP-10 достигает AUC ROC до 0,88 для прогноза рентгенологического разрешения инфильтратов у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных пациентов, тогда как каждый маркер по отдельности не превышал 0,75 [20]. При внелегочных формах туберкулеза особенно перспективным является использование комбинированных биомаркеров. Так, в исследовании Goyal и соавт. Показали, что объединение неоптерина и IFN- γ /IL-2 позволило увеличить AUC до 0,77 по сравнению с 0,68 при отдельных анализах [21]. Кроме того, Xia D.Y. (2016) и соавт. включили неоптерин в панель мочевых метаболитов (креатинин, никотинамид, уридин), что дало возможность оценивать не только эффективность лечения, но и динамику микобактериальной нагрузки [28].

Клинические ситуации, в которых неоптерин обладает наибольшей диагностической и прогностической значимостью, охватывают три ключевых направления: диагностику активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, мониторинг ответа на лечение и раннее выявление неэффективности лечения, риск развития рецидива заболевания. В диагностике активного и латентного туберкулеза неоптерин отражает степень макрофагальной активации. Его соотношение в моче к креатинину выше 16 мкмоль/моль рассматривается как дифференциальный критерий, позволяющий с чувствительностью – 82% и специфичностью – 78% отличать активный туберкулез от латентной туберкулезной инфекции. При этом важно учитывать, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит или ВИЧ-инфекция, уровень неоптерина изначально выше нормы, поэтому пороговые значения требуют корректировки с учетом клинического контекста [23, 27, 29].

При мониторинге ответа на лечение данный показатель также имеет существенное значение. К 2-3-му месяцу лечения туберкулеза снижение сывороточного уровня неоптерина на 30% и более достоверно связано как с отрицательной конверсией посевов мокроты ($r = 0,68$; $p < 0,001$), так и с элиминацией кислотоустойчивых бактерий в мазках ($r = 0,62$; $p < 0,001$) [22]. Снижение уровня неоптерина на $\geq 30\%$ ассоциируется с положительными рентгенологическими изменениями в виде рассасывания инфильтратов (OR = 3,2; 95 % CI 1,4–7,1; $p = 0,006$) [23].

Особое значение имеет раннее выявление неэффективности лечения и риска развития рецидива заболевания. Недостаточная динамика снижения уровня неоптерина в первые месяцы лечения может служить индикатором неблагоприятного прогноза. Так, если снижение показателя к 2-3-му месяцу лечения составляет менее 15%, это свидетельствует о высоком риске неэффективности химиотерапии и вероятности развития рецидива туберкулеза. В таких случаях рекомендуется проведение дополнительных мероприятий: проверка соблюдения пациентом режима лечения, исследование на лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам и возможная коррекция схемы лечения [21, 28].

Таким образом, неоптерин выступает ценным биомаркером не только в диагностике активных форм туберкулеза, но и в динамическом наблюдении за эффективностью лечения и прогнозировании исходов заболевания, включая вероятность развития рецидива заболевания [21-24, 27-29].

Как показано в исследовании Гладких Р.А. и соавт. (2016), уровень неоптерина тесно связан с активностью воспалительного процесса, однако достоверность получаемых значений существенно зависит от правильного забора, хранения образцов и точности методик анализа, что

требует подготовки специалистов и стандартизации процедур [30]. Для рутинных лабораторий рекомендовано использование валидированных ELISA-наборов с доступной калибровкой, о чем свидетельствуют отечественные данные, подтверждающие диагностическую значимость сывороточного неоптерина при различных формах туберкулеза [31]. В условиях референс-центров возможно применение высокоточных методов, таких как ВЭЖХ и масс-спектрометрия, как это реализовано в специализированных клиничко-диагностических учреждениях.

Далее, как указывает обзор Saghazadeh A. & Rezaei N. (2022), при измерении сывороточного неоптерина используют ELISA, HPLC, масс-спектрометрию и даже коммерческие наборы, не прошедшие валидацию по единому протоколу, что приводит к варьированию абсолютных значений до двукратных величин [12]. В том числе сравнительное исследование Skogmar et al. (2015) и Soedarsono et al. (2019) демонстрирует несоответствие порогов между группами с разными методиками анализа [23, 25]. Локальные работы по RANTES и неоптерину также применяют разные антисыворотки и схемы разведения, из-за чего результаты тяжело сравнивать между центрами [13].

Большинство исследований неоптерина при туберкулезе опираются на малые по объему когорты (30-100 пациентов), что снижает статистическую мощность и затрудняет обнаружение слабых, но клинически значимых эффектов [29, 32]. Например, Eisenhut M. (2013) отмечает, что в отдельных сериях было включено менее 50 пациентов, дизайн зачастую был ретроспективным, без рандомизации и четкого описания критериев включения [11]. Аналогичная ситуация описана и в локальных отечественных исследованиях, где когорты для разных форм туберкулеза не превышали 40–60 человек, а группы сравнения могли быть нерелевантными (здоровые лица или пациенты с другими пневмониями) [31, 32].

Наконец, в литературе почти отсутствуют крупные проспективные когортные

исследования с длительным (≥ 12 мес.) последующим наблюдением за исходами лечения и рецидивами туберкулеза. Лишь единичные отчеты [4, 9], касаются повторных случаев или мониторинга более 1 года, и обычно без тщательно контролируемых биомаркерных панелей. Это не позволяет оценить прогностическую ценность неоптерина для долгосрочных исходов, таких как поздние рецидивы или посттуберкулезный пневмофиброз.

Поскольку текущие данные ограничены малыми выборками и односторонними дизайнами, необходимы проспективные многоцентровые исследования, включающие различные популяции (ВИЧ-инфицированные, с лекарственной устойчивостью возбудителя, коморбидной патологией) и длительное наблюдение (≥ 12 -24 месяцев). Такие когорты позволят оценить прогностическую ценность как исходных уровней неоптерина, так и его динамики для долгосрочных исходов – рецидивов, посттуберкулезного фиброза и общей выживаемости пациентов [1].

Движение к персонализированной медицине в лечении туберкулеза связано с разработкой мультиплексных панелей, позволяющих одновременно оценивать несколько биомаркеров и получать более полное представление о клиническом состоянии пациента. Среди таких подходов выделяются «хост-панели», включающие неоптерин, IP-10, С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), которые позволяют оценивать тяжесть заболевания и эффективность терапии, достигая диагностической точности с AUC до 0,88 [13, 22]. Кроме того, перспективным является направление урино-метабономики, где показатель неоптерин/креатинин включается в панели мочевых метаболитов, таких как никотинамид и уридин, что обеспечивает возможность безинвазивного мониторинга бактериальной нагрузки и динамики лечения [14, 22]. Эти данные подтверждают потенциал мультиплексных панелей в обеспечении персонализированного подхода к

диагностике и лечению туберкулеза. Комбинация таких подходов позволит повысить чувствительность и специфичность скрининга, даст возможность быстро адаптировать клинические протоколы под индивидуальные особенности пациента.

Обсуждение. Целью настоящего обзора было изучение диагностической и прогностической роли неоптерина в выявлении и мониторинге лечения рецидивов туберкулеза органов дыхания. Полученные результаты и их анализ в полной мере подтверждают достижение поставленной цели и позволяют рассмотреть неоптерин как иммунологически обоснованный и клинически значимый биомаркер в данной категории пациентов. В рамках оценки диагностической значимости неоптерина при рецидивах туберкулеза показано, что данный маркер отражает ключевые иммунопатогенетические механизмы заболевания, прежде всего активацию Th1-звена иммунитета и макрофагального ответа. Повышенные уровни неоптерина у пациентов с повторными случаями туберкулеза, по данным включенных исследований, свидетельствуют о более выраженной и длительно сохраняющейся иммунной активации, характерной для рецидивов и реинфекций. Это согласуется с концепцией хронической макрофагальной активации и оксидативного стресса, которые играют ведущую роль в патогенезе повторных форм туберкулеза и определяют тяжесть клинического течения заболевания.

Одним из направлений настоящего исследования стал анализ возможностей использования неоптерина для мониторинга эффективности противотуберкулезного лечения. Обсуждаемые данные демонстрируют, что динамика уровня неоптерина тесно связана с клиническим и микробиологическим ответом на терапию. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения неоптерина для оценки эффективности лечения, поскольку изменения его уровня отражают клинический и микробиологический ответ

на терапию. Снижение концентрации неоптерина в первые месяцы лечения коррелирует с конверсией посевов, регрессом симптомов и рентгенологическим улучшением, тогда как отсутствие выраженной динамики ассоциируется с риском неэффективности лечения и развития рецидива. Таким образом, неоптерин может рассматриваться как ранний индикатор ответа на химиотерапию, дополняющий традиционные критерии оценки эффективности лечения.

Сопоставление неоптерина с существующими диагностическими методами показало его принципиальные отличия от микробиологических и молекулярно-генетических тестов по функциональной направленности. В отличие от микроскопии и культуральных методов, неоптерин позволяет оценить активность воспалительного процесса даже при низкой бактериальной нагрузке, что особенно актуально для пациентов с рецидивами заболевания и на фоне лечения. По сравнению с Xpert MTB/RIF, обладающим высокой специфичностью, неоптерин уступает в точности этиологической верификации, но превосходит по возможностям динамического наблюдения и оценки иммунного ответа. Это подтверждает его роль как вспомогательного, но клинически полезного инструмента в комплексной диагностике и мониторинге туберкулеза. Анализ литературы показывает, что как исходные уровни неоптерина, так и характер его снижения в процессе лечения ассоциированы с риском неблагоприятных исходов и развития рецидива туберкулеза. Недостаточное снижение показателя в первые 2–3 месяца лечения может служить сигналом необходимости пересмотра лечебной тактики, оценки приверженности лечению и лекарственной чувствительности МБТ.

Полученные результаты также подтверждают целесообразность использования неоптерина в составе мультибиомаркерных панелей, что соответствует современной концепции

персонализированной медицины. Комбинация неоптерина с CRP, IP-10, IFN- γ и IL-2 позволяет повысить диагностическую и прогностическую точность, обеспечивая более комплексную оценку активности заболевания и эффективности лечения. Такой подход усиливает клиническую значимость неоптерина и расширяет возможности его применения при мониторинге рецидивов туберкулеза.

Вместе с тем выявленные методологические ограничения, включая гетерогенность аналитических методов, отсутствие единых пороговых значений и преобладание исследований с ограниченными выборками, объясняют, почему неоптерин в настоящее время не может рассматриваться как самостоятельный диагностический маркер. Эти ограничения напрямую отражены в выводах исследования и подчеркивают необходимость дальнейших проспективных многоцентровых исследований с унифицированными протоколами измерения и длительным наблюдением. Таким образом, обсуждение результатов напрямую подтверждает выводы настоящего обзора: неоптерин является ценным дополнительным биомаркером, способным повысить эффективность диагностики, мониторинга лечения и раннего выявления риска рецидива туберкулеза. Его интеграция в комплексные диагностические алгоритмы и мультибиомаркерные панели представляется наиболее обоснованным и клинически перспективным направлением дальнейших исследований.

Заключение. Неоптерин демонстрирует высокий потенциал как дополнительный биомаркер туберкулеза, отражая ключевые механизмы иммунного ответа и обеспечивая быстрый и удобный способ оценки активности заболевания. Интеграция неоптерина в мультибиомаркерные панели с IL-6, TNF- α и IP-10 повышает точность прогнозирования и мониторинга лечения, позволяет выявлять неэффективность лечения уже при снижении уровня < 15% к

2–3 месяцу и обеспечивает возможности безинвазивного скрининга (например, урино-неоптерин/креатинин > 16 мкмоль/моль для различения активного и латентного туберкулеза). В совокупности

эти данные подчеркивают перспективность применения неоптерина для персонализированной терапии и динамического наблюдения пациентов с туберкулезом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO; 2024. 68 p. Available from: <https://www.spotlightnsp.co.za/wp-content/uploads/2024/10/global-tb-report-2024.pdf>.
- 2 Vega V, Cabrera-Sanchez J, Rodríguez S, Verdonck K, Seas C, Otero L, Van der Stuyft P. Risk factors for pulmonary tuberculosis recurrence, relapse and reinfection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res.* 2024 Mar 13;11(1):e002281. doi: 10.1136/bmjresp-2023-002281.
- 3 Qiu B, Wu Z, Tao B, Li Z, Song H, Tian D, Wu J, Zhan M, Wang J. Risk factors for types of recurrent tuberculosis (reactivation versus reinfection): A global systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022 Mar;116:14-20. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.344.
- 4 Romanowski K, Balshaw RF, Benedetti A, Campbell JR, Menzies D, Ahmad Khan F, Johnston JC. Predicting tuberculosis relapse in patients treated with the standard 6-month regimen: an individual patient data meta-analysis. *Thorax.* 2019 Mar;74(3):291-297. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211120.
- 5 Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntouni F, Mfinanga S, Kapata N, Mwaba P, McHugh TD, Ippolito G, Migliori GB, Maeurer MJ, Zumla A. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jul;18(7):e183-e198. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30110-5. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2018 Jun;18(6):598. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30283-4.
- 6 Жангиреев А.А., Дильмагамбетов Д.С., Танжарыкова Г.Н., Алмагамбетова А.С., Байсалбаев Б.С., Еремекбаева К.Ж. Рецидивы туберкулеза легких: причины, факторы риска (обзор литературы). *West Kazakhstan Medical Journal.* 2023;65(3):107-118. doi: 10.24412/2707 6180 2023 65 107 118.
- 7 Salmanzadeh S, Alavi SM, Bachari ES. The diagnostic value of serum Neopterin levels in patients with newly diagnosed pulmonary/extra-pulmonary tuberculosis. *Int J Pharm Phytopharmacol Res.* 2020;10(4):219–223. Available from: <https://eijppr.com/dtAW5n4>.
- 8 Baxter-Parker G, Roffe L, Moltchanova E, Jefferies J, Raajasekar S, Hooper G, Gieseg SP. Urinary neopterin and total neopterin measurements allow monitoring of oxidative stress and inflammation levels of knee and hip arthroplasty patients. *PLoS One.* 2021 Aug 17;16(8):e0256072. doi: 10.1371/journal.pone.0256072.
- 9 Mehrbakhsh Z, Roshanaei G, Behnampour N, Tapak L. Factors associated with time to relapse in pulmonary tuberculosis patients using penalized Cox models. *BMC Res Notes.* 2024 Nov 11;17(1):333. doi: 10.1186/s13104-024-06986-3.
- 10 He W, Tan Y, Song Z, Liu B, Wang Y, He P, Xia H, Huang F, Liu C, Zheng H, Pei S, Liu D, Ma A, Cao X, Zhao B, Ou X, Wang S, Zhao Y. Endogenous relapse and exogenous reinfection in recurrent pulmonary tuberculosis: A retrospective study revealed by whole genome sequencing. *Front Microbiol.* 2023 Feb 17;14:1115295. doi: 10.3389/fmicb.2023.1115295.
- 11 Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark.* 2013;2013:196432. doi: 10.1155/2013/196432.
- 12 Saghazadeh A, Rezaei N. Elevated neopterin in tuberculosis and co-infection with HIV and the effect of treatment: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int Immunopharmacol.* 2022 Oct;111:109147. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109147.
- 13 Sigal GB, Segal MR, Mathew A, Jarlsberg L, Wang M, Barbero S, Small N, Haynesworth K, Davis JL, Weiner M, Whitworth WC, Jacobs J, Schorey J, Lewinsohn DM, Nahid P. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine.* 2017 Nov;25:112-121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.
- 14 Isa F, Collins S, Lee MH, Decome D, Dorvil N, Joseph P, Smith L, Salerno S, Wells MT, Fischer S, Bean JM, Pape JW, Johnson WD, Fitzgerald DW, Rhee KY. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis. *EBioMedicine.* 2018 May;31:157-165. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.04.014.
- 15 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>.
- 16 Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, Banada PP, Deshpande S, Shenai S, Gall A, Glass J, Krieswirth B, Schumacher SG, Nabeta P, Tukvadze N, Rodrigues C, Skrahina A, Tagliani E, Cirillo DM, Davidow A, Denkinger CM, Persing D, Kwiatkowski R, Jones M, Alland D. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *mBio.* 2017 Aug 29;8(4):e00812-17. doi: 10.1128/mBio.00812-17.
- 17 Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Chen B, Yuan Y, Moran J, McAuley J, Mangura B; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy

- Among Close Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 10;70(8):1562-1572. doi: 10.1093/cid/ciz438.
- 18 Mousavi M., Abdullatif Khafaie M., Salmanzadeh S., et al. Evaluating the diagnostic value of serum neopterin levels for pulmonary tuberculosis. *Ambient Science*. 2019;06h(2):68–71. doi: 10.21276/ambi.2019.06h.2.oa16.
- 19 Cok G, Parildar Z, Basol G, Kabaroglu C, Bayindir U, Habif S, Bayindir O. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy. *Clin Biochem*. 2007 Aug;40(12):876-80. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.04.009.
- 20 Ciccacci F, Florida M, Bernardini R, Sidumo Z, Mugunhe RJ, Andreotti M, Passanduca A, Magid NA, Orlando S, Mattei M, Giuliano M, Mancinelli S, Marazzi MC, Palombi L. Plasma levels of CRP, neopterin and IP-10 in HIV-infected individuals with and without pulmonary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019 Jun 5;16:100107. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100107.
- 21 Goyal N, Kashyap B, Singh NP, Kaur IR. Neopterin and oxidative stress markers in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Biomarkers*. 2017 Nov;22(7):648-653. doi: 10.1080/1354750X.2016.1265005.
- 22 Mendy J, Togun T, Owolabi O, Donkor S, Ota MO, Sutherland JS. C-reactive protein, Neopterin and Beta2 microglobulin levels pre and post TB treatment in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 8;16:115. doi: 10.1186/s12879-016-1447-9.
- 23 Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Sturegård E, Jansson M, Björkman P. Plasma Levels of Neopterin and C-Reactive Protein (CRP) in Tuberculosis (TB) with and without HIV Coinfection in Relation to CD4 Cell Count. *PLoS One*. 2015 Dec 2;10(12):e0144292. doi: 10.1371/journal.pone.0144292.
- 24 Uwimaana E, Bagaya BS, Castelnuovo B, Kateete DP, Godwin A, Kiwanuka N, Whalen CC, Joloba ML. Heme oxygenase-1 and neopterin plasma/serum levels and their role in diagnosing active and latent TB among HIV/TB co-infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 27;21(1):711. doi: 10.1186/s12879-021-06370-7.
- 25 Soedarsono S, Dollu P. Comparison of serum neopterin levels in pulmonary tuberculosis patients with positive acid fast bacilli and inactive pulmonary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019 Dec 4;18:100138. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100138.
- 26 Wykowski JH, Phillips C, Ngo T, Drain PK. A systematic review of potential screening biomarkers for active TB disease. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021 Nov 5;25:100284. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100284.
- 27 Chen DY, Li JP, Chen YM, Liao TL, Chen HH, Hsieh CW, Yeh YW, Lan JL. Elevated Neopterin Levels Are Associated with Increased Tuberculosis Risk in Rheumatoid Arthritis Patients with QuantiFERON Conversion during Biologic Therapy. *PLoS One*. 2016 Nov 18;11(11):e0166301. doi: 10.1371/journal.pone.0166301.
- 28 Xia Q, Lee MH, Walsh KF, McAulay K, Bean JM, Fitzgerald DW, Dupnik KM, Johnson WD, Pape JW, Rhee KY, Isa F. Urinary biomarkers of mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *JCI Insight*. 2020 Sep 17;5(18):e136301. doi: 10.1172/jci.insight.136301.
- 29 Eisenhut M, Hargreaves DS, Scott A, Housley D, Walters A, Mulla R. Determination of Urinary Neopterin/Creatinine Ratio to Distinguish Active Tuberculosis from Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Biomark*. 2016;2016:5643853. doi: 10.1155/2016/5643853.
- 30 Гладких РА, Молочный ВП, Полеско ИВ. Неоптерин как современный маркер воспаления. *Детские инфекции*. 2016;15(2):19-23. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-19-23>.
- 31 Эсмедяева ДС, Алексеева НП, Павлова МВ, Дьякова МЕ, Кирюхина ЛД, Перова ТЛ. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Медицинский альянс*. 2016;4(2):20-24. Доступно по ссылке: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/123/821>.
- 32 Kashyap B, Goyal N, Singh NP, Kaur IR. Diagnostic Potential of Circulating Biomarkers in Adenosine Deaminase Diagnosed Pleural Tuberculosis Cases. *Indian J Clin Biochem*. 2018 Jul;33(3):334-340. doi: 10.1007/s12291-017-0686-x.
- 33 Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifçi A, Ceyhan İ, Şipit T. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2014 Mar;3(1):5-8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.002.

REFERENCES

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO; 2024. 68 p. Available from: <https://www.spotlightnsp.co.za/wp-content/uploads/2024/10/global-tb-report-2024.pdf>.
- Vega V, Cabrera-Sanchez J, Rodríguez S, Verdonck K, Seas C, Otero L, Van der Stuyft P. Risk factors for pulmonary tuberculosis recurrence, relapse and reinfection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2024 Mar 13;11(1):e002281. doi: 10.1136/bmjresp-2023-002281.
- Qiu B, Wu Z, Tao B, Li Z, Song H, Tian D, Wu J, Zhan M, Wang J. Risk factors for types of recurrent tuberculosis (reactivation versus reinfection): A global systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022 Mar;116:14-20. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.344.
- Romanowski K, Balshaw RF, Benedetti A, Campbell JR, Menzies D, Ahmad Khan F, Johnston JC. Predicting tuberculosis relapse in patients treated with the standard 6-month regimen: an individual patient data meta-analysis. *Thorax*. 2019 Mar;74(3):291-297. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211120.
- Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntouni F, Mfinanga S, Kapata N, Mwaba P, McHugh TD, Ippolito G, Migliori GB, Maeurer MJ, Zumla A. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs,

- treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jul;18(7):e183-e198. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30110-5. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2018 Jun;18(6):598. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30283-4.
- 6 A.A. Zhangireev, D.S. Dilmagambetov, G.N. Tanzharykova, A.S. Almagambetova, B.S. Baisalbayev, K.Zh. Yermekbayeva. Recurrences of pulmonary tuberculosis: causes, risk factors (literature review). *West Kazakhstan Medical Journal.* 2023;65(3):107-118. doi: 10.24412/2707 6180 2023 65 107 118.
- 7 Salmanzadeh S, Alavi SM, Bachari ES. The diagnostic value of serum Neopterin levels in patients with newly diagnosed pulmonary/extra pulmonary tuberculosis. *Int J Pharm Phytopharmacol Res.* 2020;10(4):219–223. Available from: <https://ejjppr.com/dtAW5n4>.
- 8 Baxter-Parker G, Roffe L, Moltchanova E, Jefferies J, Raajasekar S, Hooper G, Gieseg SP. Urinary neopterin and total neopterin measurements allow monitoring of oxidative stress and inflammation levels of knee and hip arthroplasty patients. *PLoS One.* 2021 Aug 17;16(8):e0256072. doi: 10.1371/journal.pone.0256072.
- 9 Mehrbakhsh Z, Roshanaei G, Behnampour N, Tapak L. Factors associated with time to relapse in pulmonary tuberculosis patients using penalized Cox models. *BMC Res Notes.* 2024 Nov 11;17(1):333. doi: 10.1186/s13104-024-06986-3.
- 10 He W, Tan Y, Song Z, Liu B, Wang Y, He P, Xia H, Huang F, Liu C, Zheng H, Pei S, Liu D, Ma A, Cao X, Zhao B, Ou X, Wang S, Zhao Y. Endogenous relapse and exogenous reinfection in recurrent pulmonary tuberculosis: A retrospective study revealed by whole genome sequencing. *Front Microbiol.* 2023 Feb 17;14:1115295. doi: 10.3389/fmicb.2023.1115295.
- 11 Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark.* 2013;2013:196432. doi: 10.1155/2013/196432.
- 12 Saghazadeh A, Rezaei N. Elevated neopterin in tuberculosis and co-infection with HIV and the effect of treatment: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int Immunopharmacol.* 2022 Oct;111:109147. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109147.
- 13 Sigal GB, Segal MR, Mathew A, Jarlsberg L, Wang M, Barbero S, Small N, Haynesworth K, Davis JL, Weiner M, Whitworth WC, Jacobs J, Schorey J, Lewinsohn DM, Nahid P. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial. *EBioMedicine.* 2017 Nov;25:112-121. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.018.
- 14 Isa F, Collins S, Lee MH, Decome D, Dorvil N, Joseph P, Smith L, Salerno S, Wells MT, Fischer S, Bean JM, Pape JW, Johnson WD, Fitzgerald DW, Rhee KY. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis. *EBioMedicine.* 2018 May;31:157-165. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.04.014.
- 15 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>.
- 16 Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Chen B, Yuan Y, Moran J, McAuley J, Mangura B; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 10;70(8):1562-1572. doi: 10.1093/cid/ciz438.
- 17 Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, Banada PP, Deshpande S, Shenai S, Gall A, Glass J, Krieswirth B, Schumacher SG, Nabeta P, Tukvadze N, Rodrigues C, Skrahina A, Tagliani E, Cirillo DM, Davidow A, Denkinger CM, Persing D, Kwiatkowski R, Jones M, Alland D. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *mBio.* 2017 Aug 29;8(4):e00812-17. doi: 10.1128/mBio.00812-17.
- 18 Mousavi M., Abdullatif Khafaie M., Salmanzadeh S., et al. Evaluating the diagnostic value of serum neopterin levels for pulmonary tuberculosis. *Ambient Science.* 2019;06h(2):68–71. doi: 10.21276/ambi.2019.06h.2.0a16.
- 19 Cok G, Parildar Z, Basol G, Kabaroglu C, Bayindir U, Habif S, Bayindir O. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy. *Clin Biochem.* 2007 Aug;40(12):876-80. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.04.009.
- 20 Ciccacci F, Floridia M, Bernardini R, Sidumo Z, Mugunhe RJ, Andreotti M, Passanduca A, Magid NA, Orlando S, Mattei M, Giuliano M, Mancinelli S, Marazzi MC, Palombi L. Plasma levels of CRP, neopterin and IP-10 in HIV-infected individuals with and without pulmonary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019 Jun 5;16:100107. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100107.
- 21 Goyal N, Kashyap B, Singh NP, Kaur IR. Neopterin and oxidative stress markers in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Biomarkers.* 2017 Nov;22(7):648-653. doi: 10.1080/1354750X.2016.1265005.
- 22 Mendy J, Togun T, Owolabi O, Donkor S, Ota MO, Sutherland JS. C-reactive protein, Neopterin and Beta2 microglobulin levels pre and post TB treatment in The Gambia. *BMC Infect Dis.* 2016 Mar 8;16:115. doi: 10.1186/s12879-016-1447-9.
- 23 Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Sturegård E, Jansson M, Björkman P. Plasma Levels of Neopterin and C-Reactive Protein (CRP) in Tuberculosis (TB) with and without HIV Coinfection in Relation to CD4 Cell Count. *PLoS One.* 2015 Dec 2;10(12):e0144292. doi: 10.1371/journal.pone.0144292.
- 24 Uwimaana E, Bagaya BS, Castelnuovo B, Kateete DP, Godwin A, Kiwanuka N, Whalen CC, Joloba ML. Heme oxygenase-1 and neopterin plasma/serum levels and their role in diagnosing active and latent TB among HIV/TB co-infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2021 Jul 27;21(1):711. doi: 10.1186/s12879-021-06370-7.

- 25 Soedarsono S, Dolli P. Comparison of serum neopterin levels in pulmonary tuberculosis patients with positive acid fast bacilli and inactive pulmonary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019 Dec 4;18:100138. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100138.
- 26 Wykowski JH, Phillips C, Ngo T, Drain PK. A systematic review of potential screening biomarkers for active TB disease. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021 Nov 5;25:100284. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100284.
- 27 Chen DY, Li JP, Chen YM, Liao TL, Chen HH, Hsieh CW, Yeh YW, Lan JL. Elevated Neopterin Levels Are Associated with Increased Tuberculosis Risk in Rheumatoid Arthritis Patients with QuantiFERON Conversion during Biologic Therapy. *PLoS One.* 2016 Nov 18;11(11):e0166301. doi: 10.1371/journal.pone.0166301.
- 28 Xia Q, Lee MH, Walsh KF, McAulay K, Bean JM, Fitzgerald DW, Dupnik KM, Johnson WD, Pape JW, Rhee KY, Isa F. Urinary biomarkers of mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *JCI Insight.* 2020 Sep 17;5(18):e136301. doi: 10.1172/jci.insight.136301.
- 29 Eisenhut M, Hargreaves DS, Scott A, Housley D, Walters A, Mulla R. Determination of Urinary Neopterin/Creatinine Ratio to Distinguish Active Tuberculosis from Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Biomark.* 2016;2016:5643853. doi: 10.1155/2016/5643853.
- 30 Gladkikh RA, Molochnyi VP, Polesko IV. Neopterin as a modern marker of inflammation. *Detskie infektsii.* 2016;15(2):19–23. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-19-23> (in Russ.).
- 31 Esmedlyaeva DS, Alekseeva NP, Pavlova MV, Dyakova ME, Kiryukhina LD, Perova TL. Serum neopterin as an integral marker of disease activity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance.* 2016;4(2). <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/123/821> (in Russ.).
- 32 Kashyap B, Goyal N, Singh NP, Kaur IR. Diagnostic Potential of Circulating Biomarkers in Adenosine Deaminase Diagnosed Pleural Tuberculosis Cases. *Indian J Clin Biochem.* 2018 Jul;33(3):334-340. doi: 10.1007/s12291-017-0686-x.
- 33 Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çifçi A, Ceyhan İ, Şipit T. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2014 Mar;3(1):5-8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.002.

Вклад авторов. Концептуализация: Дильмагамбетов Д.С., Морозова Т.И.; методология: Танжарыкова Г.Н.; формальный анализ: Ильясов Е.Н.; обработка данных: Танжарыкова Г.Н.; подготовка оригинального проекта: Танжарыкова Г.Н.; рецензирование и редактирование: Дильмагамбетов Д.С., Морозова Т.И.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование – данное исследование выполнено в рамках научно-технического проекта грантового финансирования НИР за счет собственных средств НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» по теме: «Биомаркеры в оценке клинического течения и эффективности лечения рецидивов туберкулеза органов дыхания».

Авторлардың үлесі. Концептуализация: Дильмагамбетов Д.С., Морозова Т.И.; методология: Танжарыкова Г.Н.; формальды талдау: Ильясов Е.Н.; деректерді өңдеу: Танжарыкова Г.Н.; түпнұсқа жобаны дайындау: Танжарыкова Г.Н.; шолу және редакциялау: Дильмагамбетов Д.С., Морозова Т.И.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың карауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру – бұл зерттеу Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ-ның өз қаражаты есебінен жүзеге асырылатын ғылыми-зерттеу жұмыстарына арналған гранттық қаржыландыру бойынша ғылыми-техникалық жоба аясында «Тыныс алу мүшелерінің туберкулез рецидивтерінің клиникалық ағымын және емдеу тиімділігін бағалаудағы биомаркерлер» тақырыбында жүргізілді.

Authors' Contributions. Conceptualization: Dilmagambetov D.S., Morozova T.I.; methodology: Tanzharykova G.N.; formal analysis: Iliyassov E.N.; data processing: Tanzharykova G.N.; preparation of the original project: Tanzharykova G.; review and editing: Dilmagambetov D.S., Morozova T.I.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding – This study was conducted within the framework of the scientific and technical project of grant funding for research financed from the own funds of NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» on the topic: «Biomarkers in the assessment of the clinical course and treatment efficacy of relapses of tuberculosis of the respiratory organs».

Сведения об авторах:

Танжарыкова Галия Нурлановна – докторант PhD, м.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии и дерматовенерологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан, e-mail: galiya.tanzharykova.81@mail.ru, тел.: +7 705 398 9655, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3187-7812>. **Корреспондирующий автор**

Дильмагамбетов Данияр Саруарович – к.м.н., доцент, руководитель кафедры фтизиатрии и дерматовенерологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан, тел.: +7 701 454 1500, e-mail: dansety@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5543-7264>

Морозова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, тел.: + 7 927 227 8278, e-mail: ti-morozova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5667-9513>

Ильясов Ерлан Нурдавлетович – м.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ГКП «Актюбинский областной фтизиопульмонологический центр» на ПХВ, г. Актобе, Казахстан, e-mail: ien1981@mail.ru, тел.: +7 777 5060241, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8741-5564>

Авторлар туралы ақпарат:

Танжарыкова Галия Нурлановна – PhD докторанты, м.ғ.м., фтизиатрия және дерматовенерология кафедрасының ассистенті, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан, тел.: +7 705 398 9655, e-mail: galiya.tanzharykova.81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3187-7812>. **Хат-хабар алмасуға жауапты автор**

Дильмагамбетов Данияр Саруарович – м.ғ.к., доцент, фтизиатрия және дерматовенерология кафедрасының жетекшісі, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан тел.: +7 701 454 1500, e-mail: dansety@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5543-7264>

Морозова Татьяна Ивановна – м.ғ.д., профессор, фтизиатрия кафедрасының меңгерушісі, Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігі «В.И. Разумовский атындағы Саратов мемлекеттік медицина университеті» ФМБЖББМ, Саратов қ., Ресей, тел.: + 7 927 227 8278, e-mail: ti-morozova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5667-9513>

Ильясов Ерлан Нурдавлетович – м.ғ.м., ШЖҚ «Ақтөбе облыстық фтизиопульмонологиялық орталығы» КМК емдеу жұмысы бойынша бас дәрігерінің орынбасары, Ақтөбе қ., Қазақстан тел.: +7 777 5060241, e-mail: ien1981@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8741-5564>

Authors Information:

Tanzharykova Galiya Nurlanovna – PhD student, M.Med.Sc., Assistant of the Department of Phthysiology and Dermatovenereology, NJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University", Aktobe, Kazakhstan phone: +7 705 398 9655, e-mail: galiya.tanzharykova.81@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3187-7812>.

Corresponding author

Dilmagambetov Daniyar Saruarovich – Cand.Med.Sc., Associate Professor, Head of the Department of Phthysiology and Dermatovenereology, NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe, Kazakhstan phone: +7 701 454 1500, e-mail: dansety@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5543-7264>

Morozova Tatyana Ivanovna – Dr.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Phthysiology, FSBEI of HE «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, phone: + 7 927 227 8278, e-mail: ti-morozova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5667-9513>

Ilyassov Yerlan Nurdavletovich – M.Med.Sc., Deputy Chief Physician for Medical Affairs, SCE on REM «Aktobe Regional Phthysiopulmonology Center», Aktobe, Kazakhstan, phone: +7 777 5060241, e-mail: ien1981@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8741-5564>