Клиническая дерматология и венерология
2024, Т. 23, № 4, с. 392-397
https://doi.org/10.17116/klinderma202423041392

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology
2024, Vol. 23, No. 4, pp. 392-397
https://doi.org/10.17116/klinderma202423041392

Клинико-диагностическое исследование уровня неоптерина при осложнении лепрозного процесса

© Л.В. САРОЯНЦ[1, 2], М.Р. БАЙРАМБЕКОВА[1], В.З. НАУМОВ[1], А.В. НАУМОВ[1]

[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева», Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ

Лепра — хроническое инфекционное гранулематозное заболевание, вызываемое *M. leprae*, поражающее кожу с развитием осложнений в виде полинейропатий.

Цель исследования. Изучение концентрации неоптерина у больных лепрой в зависимости от тяжести течения специфического полиневрита.

Материал и методы. Обследованы 58 человек: 15 больных лепрой с медленно прогрессирующим течением лепрозной полинейропатии (1-я группа), 16 больных лепрой с чувствительными нарушениями (2-я группа), 12 больных лепрой без признаков специфической полинейропатии (3-я группа) и 15 соматически здоровых добровольцев (контроль). Определение уровней неоптерина и антител класса IgM к *M. leprae* проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. При поступлении в стационар самые высокие значения изучаемых показателей отмечены у больных 1-й группы по сравнению со всеми остальными группами ($p<0,01$). У больных 2-й группы данные показатели статистически значимо выше по сравнению с 3-й группой и группой контроля ($p<0,05$). После проведенной противовоспалительной терапии уровень неоптерина снижался ко 2-му месяцу, опускаясь до нормальных значений к 6-му месяцу после окончания лечения. Однако у 4 пациентов 1-й группы концентрация неоптерина и уровень IgM к *M. leprae* остались высокими и через 6 мес. Через 3 мес у них развилось повторное обострение.

Заключение. Использование названных показателей при лепре может повысить точность прогноза развития обострения лепрозной полинейропатии, способствовать эффективной тактике лечения и снизить инвалидизирующие последствия лепры.

Ключевые слова: *лепра, неоптерин, полинейропатия, шванновские клетки, M. leprae.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сароянц Л.В. — https://orcid.org/0000-0002-4426-3860
Байрамбекова М.Р. — https://orcid.org/0000-0002-6900-3475
Наумов В.З. — e-mail: valentin_naumov.54@mail.ru
Наумов А.В. — https://orcid.org/0000-0001-7874-7057
Автор, ответственный за переписку: Сароянц Л.В. — e-mail: luda_saroyants@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сароянц Л.В., Байрамбекова М.Р., Наумов В.З., Наумов А.В. Клинико-диагностическое исследование уровня неоптерина при осложнении лепрозного процесса. *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(4):392–397.
https://doi.org/10.17116/klinderma202423041392

Clinical and diagnostic investigation of neopterin level in complication of leprosy

© L.V. SAROAYNTS[1, 2], M.R. BAYRAMBEKOVA[1], V.Z. NAUMOV[1], A.V. NAUMOV[1]

[1]Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;
[2]Tatishchev Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious granulomatous disease caused by *M. leprae*, affecting the skin with the development of complications in the form of polyneuropathies.

Objective. To investigate neopterin concentration in leprosy patients depending on the severity of specific polyneuritis course.

Material and methods. A number of persons equal 58 were examined: 15 patients with leprosy with slow progression of leprous polyneuropathy (I group), 16 patients with sensory processing disorders (II group), 12 patients without signs of specific polyneuropathy (III group) and 15 somatically healthy volunteers (control).

Results. The highest values were observed in patients of I group compared to all other groups ($p<0.01$) on admission to the hospital. The indices were statistically significantly higher in II group patients than in III group and control group ($p<0.05$). After anti-inflammatory therapy, neopterin level decreased by the 2nd month, dropping to normal values by the 6th month after treatment completion. Nevertheless, neopterin concentration and IgM to *M. leprae* level remained high in 4 patients of I group after 6 months. They developed a repeated exacerbation after 3 months.

Conclusion. The use of named indices in leprosy can improve the predictive accuracy of leprous polyneuropathy exacerbation development, promote effective treatment strategy and reduce the disabling consequences of leprosy.

Keywords: *leprosy, neopterin, polyneuropathy, Schwann cells, M. leprae.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Saroaynts L.V. — https://orcid.org/0000-0002-4426-3860
Bayrambekova M.R. — https://orcid.org/0000-0002-6900-3475

Naumov V.Z. — e-mail: valentin_naumov.54@mail.ru
Naumov A.V. — https://orcid.org/0000-0001-7874-7057
Corresponding author: Saroaynts L.V. — e-mail: luda_saroyants@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Saroaynts LV, Bayrambekova MR, Naumov VZ, Naumov AV. Clinical and diagnostic investigation of neopterin level in complication of leprosy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2024;23(4):392–397. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202423041392

Введение

Лепра — хроническое инфекционное гранулематозное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), поражающее кожу и периферическую нервную систему. Клинические и характерные иммунологические реакции на инфицирование *M. leprae* проявляются в виде спектра. Для туберкулоидного полюса спектра (TT) характерно развитие гранулематозной реакции в коже и нервах, благодаря чему *M. leprae* уничтожаются. На лепроматозном полюсе (LL) наблюдается слабый клеточный иммунный ответ, макрофаги не способны осуществлять полноценный фагоцитоз микобактерий, которые беспрепятственно размножаются. У большинства больных отмечается один из пограничных типов заболевания (BB, BT, BL), при которых присутствуют малочисленные микобактерии с лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией кожи и нервов. Однако повреждение нервов и даже их серьезное разрушение наблюдается при всех типах заболевания [1]. Микобактериальные антигены презентируются иммунной системе и инициируют Т-клеточный ответ с активацией макрофагов и выработкой провоспалительных цитокинов. Далее воспаление периферических нервов приводит к локальному разрушению нервных структур с последующей утратой функции нервов, что подвергает пациентов риску развития инвалидизации. Поэтому выявление пациентов, которые подвержены риску развития повреждения нервов, является ключевой проблемой при лечении лепры. Актуальность проблемы лепры в РФ состоит в том, что доля инвалидизации среди общего числа больных лепрой сегодня составляет более 63%.

Нейропатия при лепре часто является необратимой, если постановка диагноза задерживается более чем на полгода после появления первых симптомов болезни [2]. Выявление ранних диагностических и прогностических биомаркеров при лепре имеет важное значение, так как позволяет не только поставить точный диагноз, но и выявить повреждение нервов, приняв своевременные меры для улучшения прогноза лепрозного процесса и обеспечения качества жизни пациентов. Поскольку клинические проявления лепры отражают иммунный ответ хозяина против *M. leprae*, эта болезнь считается иммунорегуляторным заболеванием. Биомаркеры, связанные с иммунитетом хозяина, представляют интерес как индикаторы, отражающие клиническое течение лепры и позволяющие прогнозировать динамику процесса.

Неоптерин продуцируется макрофагами при их активации γ-интерфероном или фактором некроза опухоли α, является одним из эффективных маркеров активности иммунной системы и может быть обнаружен при различной патологии, связанной с индукцией клеточного иммунитета [3]. Он биологически стабилен, метаболизируется в организме человека довольно медленно [4] и выводится почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [5]. Неоптерин широко исследовали, и его связь с прогрессированием и тяжестью многих заболеваний хорошо известна. Показаны возможности использования результатов его мониторинга при сердечно-сосудистых [6, 7], аутоиммунных [8], злокачественных [9], инфекционных заболеваниях [10—12]. При туберкулезе, другой патогенной для человека микобактериальной инфекции, выявлена связь концентрации неоптерина с активностью туберкулезного процесса [13, 14]. При лепре продукцию неоптерина изучали в основном при лепрозных реакциях, при которых наблюдали повышение его концентрации [15]. Таким образом, определение динамики уровня неоптерина в зависимости от степени тяжести, активности заболевания может служить основой для оценки угрозы развития осложнений лепрозного процесса.

Цель исследования — изучение концентрации неоптерина у больных лепрой в зависимости от тяжести течения специфического полиневрита.

Материал и методы

Обследованы 43 больных с лепроматозным типом лепры по классификации Ridley—Jopling [16] в стадии регресса. Наблюдение за больными осуществляли в НИИ по изучению лепры (Астрахань) с 2021 по 2022 г. Перед включением в исследование ото всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на участие в нем. Медиана возраста составила 64,5 (59,1; 76,3) года. На момент обследования у всех больных после проведенной комбинированной антимикобактериальной терапии, рекомендованной ВОЗ, отсутствовали активные проявления лепрозного процесса на коже. Каждому пациенту выполнили стандартное бактерио-

Концентрации неоптерина и уровень антител IgM к *M. leprae* у больных лепрой и здоровых лиц
Neopterin concentrations and IgM antibodies to *M. leprae* level in leprosy patients and healthy individuals

Показатель	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=12)	Контроль (n=15)
Неоптерин, нг/мл	8,15 (6,0; 8,9)**	3,9 (3,2; 4,2)*	2,62 (1,9; 2,9)	1,68 (0,7; 3,02)
IgM к ФГЛ-1	0,62 (0,32; 0,64)**	0,33 (0,25; 0,4)*	0,25 (0,21; 0,32)	0,15 (0,02; 0,18)

Примечание. ** — p<0,01 статистически значимые различия между 1-й группой и всеми группами; * — p<0,05 статистически значимые различия между 2-й группой и 3-й группой и группой контроля (в скобках 25-й и 75-й процентили).

скопическое исследование соскобов со слизистой оболочки носа и скарификатов кожи для определения бактериальной нагрузки. *M. leprae* не обнаружены. У 15 больных отмечено медленно прогрессирующее течение лепрозного процесса, что проявлялось нарастанием неврологической симптоматики с трофическими и двигательными нарушениями (1-я группа). В группы сравнения вошли 16 больных лепрой с признаками хронического полиневрита, у которых наблюдали утолщения и болезненность при пальпации нервных стволов с нарушением всех видов чувствительности (2-я группа), а также 12 больных лепрой без признаков специфической полинейропатии (3-я группа). Группу контроля составили 15 соматически здоровых лиц, проходившие обследование в поликлиниках Астрахани и сопоставимые с обследованными больными лепрой по половому и возрастному составу.

У всех пациентов забирали кровь на исследование при поступлении в стационар. Больных с медленно прогрессирующим течением специфической полинейропатии обследовали в динамике через 2 мес и 6 мес после начала лечения. Для терапии нейропатий у больных лепрой 1-й и 2-й групп использовали различные способы медикаментозного (противовоспалительные, обезболивающие препараты) и физиотерапевтического лечения на область поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей [17].

Концентрацию неоптерина в сыворотке крови определяли методом ИФА согласно инструкции к тест-набору Neopterin ELISA компании IBL International (Hamburg, Germany).

Антитела класса IgM к специфическому антигену *M. leprae* — фенольному гликолипиду-1 (ФГЛ-1), предоставленному банком ВОЗ, определяли методом твердофазного ИФА с вновь разработанным нами для этой цели составом набора реагентов (данные не опубликованы). Положительным контролем служила сыворотка крови больного лепроматозным типом лепры в активной стадии заболевания, отрицательным — стандартная инактивированная сыворотка крови здорового донора. Результат считали положительным, если оптическая плотность превышала 0,200.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета программ Statistica 10.0. Описательные характеристики представлены медианой, 25-м и 75-процентилями. Различия между группами больных анализировали с применением непараметрического критерия Уилкоксона—Манна—Уитни. Корреляции между уровнями анти-ФГЛ-1-IgM и неоптерина анализировали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

При изучении концентрации неоптерина и показателей оптической плотности антител класса IgM к *M. leprae* в обследуемых группах самые высокие значения выявлены у больных 1-й группы по сравнению как со здоровыми лицами (p<0,01), так и с остальными группами больных (p<0,01) **(таблица)**. У больных 2-й группы данные параметры были статистически значимо выше по сравнению с 3-й группой и группой контроля (p<0,05).

У больных 1-й группы в течение месяца развилось обострение полинейропатии, которое сопровождалось периферическими отеками без изменений на коже, а сами невриты проявлялись невритными болями, спонтанными в покое или при движении, при пальпации нервов боль усиливалась. Концентрация неоптерина нарастала с утяжелением симптоматики поражения периферической нервной системы, достигая в среднем 29,6±7,2 нг/мл **(рис. 1)**. Всем больным проведено противовоспалительное и физиотерапевтическое лечение [17], после чего у них отмечены улучшение общего состояния, уменьшение болевого синдрома, частичное восстановление температурной и болевой чувствительности. Уровень неоптерина снижался ко 2-му месяцу, опускаясь до нормальных значений к 6-му месяцу после окончания терапии.

Однако у 4 пациентов из этой группы, у которых отмечена наибольшая концентрация неоптерина **(см. рис. 1)**, болевой синдром сопровождался повышением температуры и явным утолщением периферических нервных стволов с развитием сенсорных и двигательных нарушений. У них и через 6 мес концентрация неоптерина оставалась выше нормы и стала нарастать, что через 3 мес клинически проявилось повторным обострением полинейропатии **(рис. 2)**. Следует отметить, что у этих пациентов в анамнезе неоднократно отмечались обострения полинейропатии, что привело к усугублению их инвалидизации.

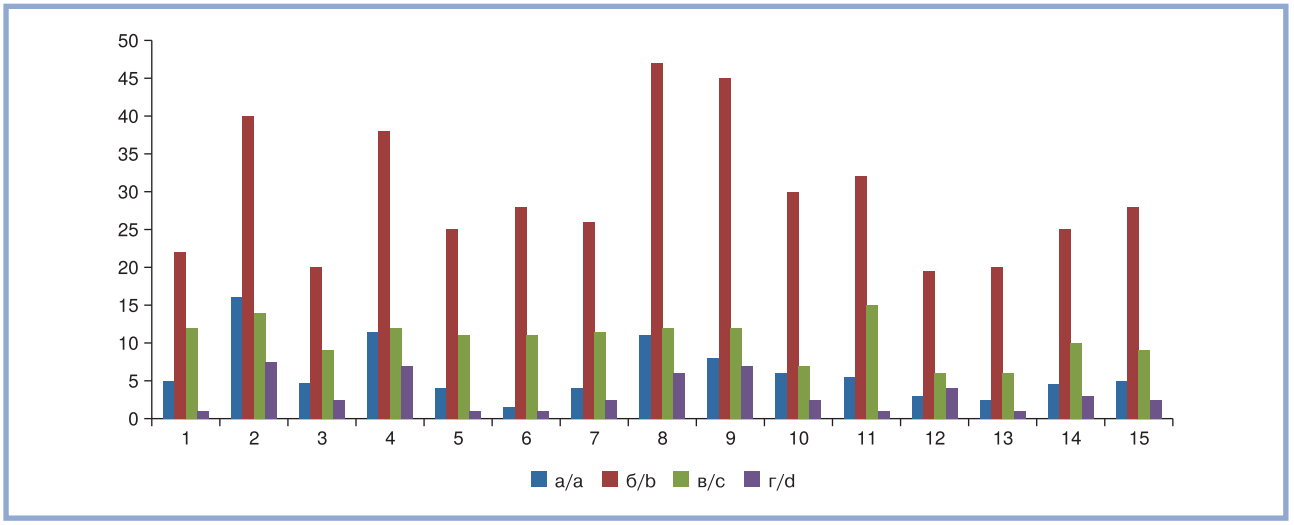

Рис. 1. **Концентрация неоптерина (нг/мл) у больных лепрой с обострением полинейропатии (1-я группа) в зависимости от сроков наблюдения.**
а — при поступлении; б — в период обострения; в — через 2 мес; г — через 6 мес после лечения.

Fig. 1. **Neopterin concentration (ng/ml) in leprosy patients with polyneuropathy exacerbation (I group) depending on the follow-up duration.**
a — on admission; b — in the acute period; c — after 2 months; d — 6 months after treatment.

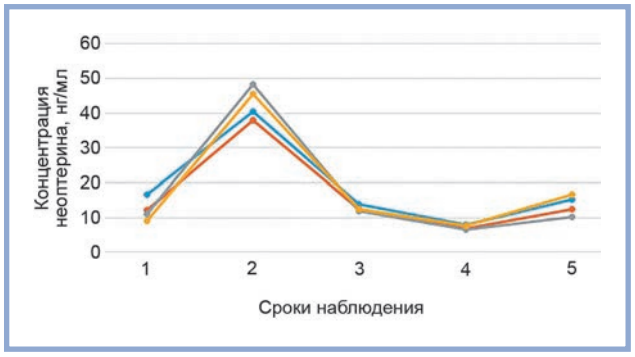

Рис. 2. **Концентрация неоптерина у 4 больных лепрой с обострением полинейропатии в зависимости от сроков наблюдения.**
1 — при поступлении; 2 — в период обострения; 3 — через 2 мес; 4 — через 6 мес; 5 — через 9 мес после лечения.

Fig. 2. **Neopterin concentration in 4 patients with leprosy with polyneuropathy exacerbation depending on the follow-up duration.**
1 — on admission; 2 — in the acute period; 3 — after 2 months; 4 — after 6 months; 5 — 9 months after treatment.

Оптическая плотность титра антител IgM к ФГЛ-1 у этих пациентов также снизилась незначительно, в среднем от 0,76 до 0,46. У всех остальных пациентов с обострением она составила 0,32 (0,25—0,45).

У пациентов 2-й группы лечение привело к уменьшению объема и болезненности нервных стволов при пальпации, улучшению общего состояния. Показатель оптической плотности в реакции ИФА на антитела класса IgM к специфическому антигену *M. leprae* и концентрация неоптерина снизились до нормальных значений.

При изучении корреляционной связи между показателями выявлена положительная корреляция между концентрацией неоптерина и интенсивностью антительного ответа IgM на ФГЛ-1 у пациентов 1-й группы ($p<0,05$).

Обсуждение

Основной причиной инвалидизации больных лепрой является поражение периферической нервной системы, характеризующееся демиелинизацией аксонов с потерей трофической и двигательной функции нервных стволов [18]. *M. leprae* преимущественно инфицирует макрофаги (гистиоциты) в дерме и шванновские клетки в периферических нервах, что приводит к их воспалению. Такие поражения развиваются медленно, могут протекать и бессимптомно, но чаще сопровождаются разнообразными по интенсивности болевыми симптомами и функциональными нарушениями [19]. Повреждение нервов нарушает способность пациента чувствовать боль в результате травм или инфицирования незамеченных микроповреждений, что в конечном счете приводит к инвалидизации. Периферическая нейропатия при лепре имеет смешанный характер (сенсорный, моторный и вегетативный) и относится к типам мононейропатии или множественной полинейропатии [20]. Нервные стволы могут утолщаться и проявлять болезненность при их пальпации. При прогрессировании лепры наблюдаются гипестезия или анестезия, парез или паралич, снижение мышечной силы, амиотрофия, ретракция сухожилий, тугоподвижность суставов, вазомоторная дисфункция, снижение секреции сальных и потовых желез. Эти неврологические проявления способствуют частому возникновению видимых поражений, особенно в области кистей и стоп, с возникновением сухости ко-

жи, трещин и изъязвлений, вторичной инфекции в костях и мягких тканях, а также резорбции костей, вызывая деформации и трофические язвы [20]. Различные когортные исследования выявили клинические факторы риска развития повреждения нервов. Исследования в Бангладеш [21], Эфиопии [22] и Таиланде [20] показали, что многобактериальная лепра, возраст и наличие поражения нервов на момент постановки диагноза являются факторами риска усугубления повреждения нервов. Однако лабораторные маркеры не рассматривались как факторы, позволяющие прогнозировать этот риск.

При изучении нами концентрации неоптерина в сыворотке крови больных лепрой установлено, что у пациентов с медленно прогрессирующим течением лепрозной нейропатии этот показатель достоверно выше по сравнению как со здоровыми лицами (p<0,01), так и с больными без обострений специфического неврита (p<0,01). Кроме того, в группе больных с медленно прогрессирующим течением в 26,6% случаев отмечены повышенные концентрация неоптерина и титры специфических антител IgM к *M. leprae* на протяжении 6 мес, что свидетельствует о присутствии антигенного материала в организме больного. Это в итоге привело у них к повторному обострению полинейропатии. На наш взгляд, таким пациентам, находящимся на амбулаторном лечении вследствие выявления у них признаков персистирования *M. leprae*, необходимо добавлять в терапию антимикобактериальный препарат, например рифампицин.

Ранее в одних работах было показано, что у больных лепрой реактивные состояния сопровождались сопутствующим увеличением концентрации неоптерина в сыворотке крови, которая обычно снижалась на фоне терапии кортикостероидами [23], в других же повышения концентрации неоптерина при реактивных состояниях не выявлено [24]. Ключевой ролью неоптерина является его стимулирующее влияние на клеточное звено иммунитета под контролем Th1-хелперов [3]. Во время обострения специфического полиневрита при лепре происходит активизация клеточного иммунитета, что, по всей видимости, проявляется активацией шванновских клеток персистирующими *M. leprae*. Вероятно, изменение концентрации неоптерина у больных лепрой с медленно прогрессирующим течением отражает активацию Th1-клеточно-опосредованного типа реагирования иммунной системы с развитием окислительного стресса, так как характерным свойством неоптерина в системе иммунного ответа является его влияние на увеличение производства реактивных форм кислорода [25].

Таким образом, высокие концентрации неоптерина и титр антител IgM к ФГЛ-1 в сыворотке крови больных лепрой могут быть косвенными критериями оценки воспаления периферических нервов и наличия персистирующих *M. leprae* в организме. Использование данных показателей при лепре может повысить точность прогноза развития обострения лепрозной полинейропатии и способствовать эффективной тактике лечения.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонифицированной медицины».

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Л.В. Сароянц
Сбор и обработка материала — М.Р. Байрамбекова, А.В. Наумов
Статистическая обработка данных — А.В. Наумов
Написание текста — М.Р. Байрамбекова, В.З. Наумов
Редактирование — Л.В. Сароянц

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study — L.V. Saroaynts
Collecting and interpreting the data — M.R. Bayrambekova, A.V. Naumov
Statistical analysis — A.V. Naumov
Drafting the manuscript — M.R. Bayrambekova, V.Z. Naumov
Revising the manuscript — L.V. Saroaynts

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Leprosy Review*. 2008; 79;3:242-253. https://doi.org/10.47276/lr.79.3.242
2. Leon KE, Jacob JT, Franco-Paredes C, Kozarsky PE, Wu HM, Fairley JK. Delayed diagnosis, leprosy reactions, and nerve injury among individuals with hansen's disease seen at a united states clinic. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw063. https://doi.org/10.1093/ofid/ofw063
3. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете. *Успехи биологической химии*. 2005;45:355-390. Sviridov EA, Telegina TA. Neopterin and its reduced forms: biological role and participation in cell immunity. *Uspekhi biologicheskoj khimii*. 2005;45: 355-390. (In Russ.).
4. Plata-Nazar K, Jankowska A. Clinical Usefulness of Determining the Concentration of Neopterin. *Pteridines*. 2011;22:77-89. https://doi.org/10.1515/pteridines.2011.22.1.77

5. Estelberger W, Weiss G, Petek W, Paletta B, Wachter H, Reibnegger G. Determination of renal clearance of neopterin by a pharmacokinetic approach. *FEBS Lett*. 1993;329(1-2):13-16. https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80182-t
6. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3346. PMID: 35328769. https://doi.org/10.3390/ijms23063346
7. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):121-126.
Naumov AV, Prokofieva TV, Saroyants LV, Polunina OS. Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):121-126. (In Russ.). https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126
8. Endres D, Frye BC, Schlump A, Kuzior H, Feige B, Nickel K, Urbach H, Schiele MA, Domschke K, Berger B, Stich O, Venhoff N, Prüss H, Tebartz van Elst L. Sarcoidosis and obsessive-compulsive symptoms. *J Neuroimmunol*. 2022;373:577989. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.577989
9. Melichar B, Spisarová M, Bartoušková M, Krčmová LK, Javorská L, Študentová H. Neopterin as a biomarker of immune response in cancer patients. *Ann Transl Med*. 2017;5(13):280. https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.29
10. Ozger HS, Dizbay M, Corbacioglu SK, Aysert P, Demirbas Z, Tunccan OG, Hizel K, Bozdayi G, Caglar K. The Prognostic Role of Neopterin in COVID-19 Patients. *J Med Virol*. 2021;93:1520-1525. https://doi.org/10.1002/jmv.26472
11. Williams ME, Stein DJ, Joska JA, Naudé PJW. Cerebrospinal fluid immune markers and HIV-associated neurocognitive impairments: A systematic review. *J Neuroimmunol*. 2021;15:358:577649. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577649
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;111:109147. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109147
13. Mendy J, Togyn T, Owolabi O, et al. C-reactive protein, Neopterin and Beta2 microglobulin levels pre and post TB treatment in THE Gambia. *BMC Infect. Dis*. 2016;115:1447-1449. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1447-9
14. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Павлова М.В., Дьякова М.Е., Кирюхина Л.Д., Перованса Т.Л. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Медицинский альянс*. 2016;2:20-25.
Esmedlyaeva DS, Alekseeva NP, Pavlova MV, Dyakova MT, Kiryukhina LD, Perovasa TL. Serum Neopterin as an integral indicator of process activityin patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Meditsinskij alyans*. 2016;2:20-25. (In Russ.).
15. Faber WR, Iyer AM, Fajardo TT, Dekker T, Villahermosa LG, Abalos RM, Das PK. Serial measurement of serum cytokines, cytokine receptors and neopterin in leprosy patients with reversal reactions. *Lepr Rev*. 2004;75(3):274-281.
16. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966;34:255-273.
17. Шац Е.И., Сароянц Л.В., Наумов В.З. Актуальные вопросы лечения нейротрофических осложнений у больных лепрой. *Медицинский алфавит*. 2022;21:23-26.
Shac EI, Sarojanc LV, Naumov VZ. Actual issues of treatment of neurotrophic complications in leprosy patients. *Meditsinskij alfavit*. 2022;21:23-26. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-23-26
18. Luo Y, Kiriya M, Tanigawa K, Kawashima A, Nakamura Y, Ishii N and Suzuki K. Host-Related Laboratory Parameters for Leprosy Reactions. *Front Med*. 2021;8:694376. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.694376
19. Lastória JC, Morgado de Abreu MAM. Leprosy (part 1): review of the epidemiological, clinical and etiopathogenic aspects. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205-218. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142450
20. Agrawal A, Pandit L, Dalal M, Shetty JP. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(6):445-454. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.03.007
21. Richardus JH, Nicholls PG, Croft RP, Withington SG, Smith WC. Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up. *Int J Epidemiol*. 2004;33:337-343. https://doi.org/10.1093/ije/dyg225
22. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Lepr Rev*. 2000;71:S106-110.
23. Hamerlinck FFV, Klatser PR, Walsh DS, Bos JD, Walsh GP, Faber WR. Serum neopterin as a marker for reactional states in leprosy. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 1999;24(4):405-409. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01312.x
24. Silva EA, Iyer A, Ura S, Lauris JR, Naafs B, Das PK, Vilani-Moreno F. Utility of measuring serum levels of anti-PGL-I antibody, neopterin and C-reactive protein in monitoring leprosy patients during multi-drug treatment and reactions. *Trop Med Int Health*. 2007;12(12):1450-1458. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01951.x
25. Gieseg SP, Baxter-Parker G, Lindsay A. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? *Antioxidants (Basel)*. 2018;26;7(7):80. https://doi.org/10.3390/antiox7070080

Поступила в редакцию 29.12.2023
Received 29.12.2023
Принята к печати 21.05.2024
Accepted 21.05.2024