

Сучасні можливості та обмеження етіологічної діагностики офтальмотуберкульозу: огляд літератури

Вікторія Колесніченко, м. н. с.; Олександра Дорохова, канд. мед. наук;
Олександра Зборовська, д-р мед. наук, професор

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса (Україна)

Current capabilities and limitations for the diagnosis of etiology of ocular tuberculosis: a review

Viktoriia Kolesnichenko, Oleksandra Dorokhova, Oleksandra Zborovska

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odesa (Ukraine)

Резюме

Офтальмотуберкульоз залишається однією з діагностично складних форм позалегового туберкульозу для визначення етіології. Пауцибацилярний характер захворювання, обмежена кількість внутрішньоочного матеріалу та патогенетична гетерогенність значно ускладнюють безпосереднє підтвердження *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) у тканинах і рідині ока. У цьому огляді проаналізовано сучасні можливості та обмеження етіологічної діагностики офтальмотуберкульозу. Розглянуто молекулярно-генетичні методи прямого виявлення МБТ, включаючи ПЛР, автоматизовані молекулярні платформи та дослідження позаклітинної ДНК. Незважаючи на розвиток цих методів, їх чутливість залишається варіабельною, тому негативний результат не дозволяє надійно виключити туберкульозну етіологію внутрішньоочного запалення. Особливу увагу приділено непрямим методам підтвердження МБТ-інфікування – туберкуліновій шкірній пробі та тестам вивільнення

інтерферону- γ (interferon-gamma release assays, IGRA), зокрема QuantiFERON (QFT). Позитивний результат IGRA свідчить про наявність специфічної імунної відповіді на МБТ, однак не визначає локалізацію інфекційного процесу та самотійно не підтверджує причинний зв'язок між МБТ-інфікуванням і внутрішньоочним запаленням. Однією з основних проблем оцінки діагностичної точності сучасних методів залишається відсутність незалежного та достатньо чутливого референтного стандарту для офтальмотуберкульозу. Подальші дослідження мають бути спрямовані не тільки на підвищення чутливості методів прямої діагностики, а й на пошук та незалежну перевірку маркерів, які дозволять відрізнити етіологічно пов'язане з МБТ внутрішньоочне запалення від супутнього латентного інфікування.

Ключові слова: офтальмотуберкульоз, увеїт, *Mycobacterium tuberculosis*, полімеразна ланцюгова реакція, тести вивільнення інтерферону- γ , туберкулінова проба.

DOI: <https://doi.org/10.31288/Ukr.j.ophthalmol.202656976>

UDC: 617.7:616-002.5-07

Corresponding author: Viktoriia V. Kolesnichenko, Junior Researcher, Department of Ocular Inflammatory Disease, SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odesa, Ukraine.
E-mail: redsobaka@gmail.com

Received 2026-09-01

Accepted 2026-10-04

Cite this article as: Kolesnichenko VV, Dorokhova OE, Zborovska OV. Current capabilities and limitations for the diagnosis of etiology of ocular tuberculosis: a review. Ukr. j. ophthalmol. 2026;5:69-76.



This is an open access article under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license

© The Authors, 2026

Abstract

Ocular tuberculosis (OTB) remains one of the most diagnostically challenging extrapulmonary forms of tuberculosis in terms of determining the etiology. The paucibacillary nature of the disease, small quantity of intraocular samples, and pathogenetic heterogeneity significantly complicate the direct confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) in ocular tissue and fluid samples. This paper reviewed current capabilities and limitations for the diagnosis of etiology of OTB. Molecular gene methods for direct detection of MBT, including polymerase chain reaction (PCR), automated molecular platforms and studies on cell-free DNA analysis, were considered. Despite advances in these methods, they still do not have enough sensitivity for negative results to rule out OTB. Special attention was given to the methods allowing

indirect confirmation of MBT infection, tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release analysis (IGRA), particularly, QuantiFERON. A positive IGRA result indicates the presence of a specific immune response to MBT, but does not localize the infectious process or independently confirm a causal relationship between MBT infection and intraocular inflammation. The absence of an independent and sufficiently sensitive reference standard for OTB detection is a major issue in the assessment of diagnostic accuracy of current OTB detection methods. Future research should be aimed not only

at increasing the sensitivity of direct diagnostic methods, but also focused on the search for, and independent validation of markers that will allow differentiation between etiologically MBT-related intraocular inflammation from concomitant latent infection.

Keywords: ocular tuberculosis, uveitis, *Mycobacterium tuberculosis*, PCR, interferon-gamma release assays, tuberculin test.

Вступ

Діагностика офтальмотуберкульозу (ОТБ) залишається складною проблемою, незважаючи на появу нових лабораторних та молекулярно-генетичних методів дослідження. Однією із основних причин є складність безпосереднього підтвердження *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) у внутрішньоочному матеріалі. Пауцибацилярний характер захворювання, невелика кількість матеріалу, доступного для дослідження, та можливість імунно-опосередкованого механізму запалення обмежують можливості прямої етіологічної верифікації [1, 2]. Тому в клінічній практиці значна частина випадків ОТБ залишається в категорії ймовірного, для встановлення якої використовують сукупність прямих і непрямих діагностичних ознак [3].

Молекулярно-генетичні методи дозволяють безпосередньо виявляти генетичний матеріал МБТ у внутрішньоочних зразках, але їхня чутливість залишається недостатньою, щоб негативний результат міг виключити ОТБ. Разом з тим широко використовуються непрямі методи підтвердження МБТ-інфікування – туберкулінова шкірна проба (TST) та тести вивільнення інтерферону- γ (IGRA). IGRA мають вищу специфічність щодо інфікування МБТ порівняно з TST, особливо у BCG-вакцинованих популяціях, але не дозволяють визначити локалізацію інфекційного процесу або встановити його безпосередній зв'язок із внутрішньоочним запаленням [1, 4].

Метою цього огляду є аналіз сучасних можливостей етіологічної діагностики ОТБ, їх діагностичного значення та основних обмежень. Основну увагу приділено методам прямого виявлення МБТ у внутрішньоочному матеріалі та непрямому підтвердженню інфікування за допомогою TST та IGRA. Окремо розглянуто діагностичне значення QuantiFERON. У цьому огляді не проводиться детальний аналіз клінічних критеріїв ОТБ, методів мультимодальної візуалізації та алгоритмів вибору протитуберкульозної терапії (antitubercular therapy, ATT). Клінічні та епідеміологічні особливості розглядаються лише в тих випадках, коли вони мають значення для інтерпретації результатів лабораторної діагностики. Спочатку розглянуто сучасні уявлення про ОТБ та основні причини складності його етіологічної верифікації. Далі проаналізовано можливості та обмеження молекулярно-генетичних методів, піс-

ля чого розглянуто непрямі методи підтвердження МБТ-інфікування з основним акцентом на IGRA та QuantiFERON. В обговоренні узагальнено основні обмеження сучасних методів та невирішені питання етіологічної діагностики ОТБ.

Основна частина

Сучасні уявлення про офтальмотуберкульоз

Офтальмотуберкульоз (ОТБ) є однією із позалегенових форм інфекції, спричиненої *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). У огляді Konana та Babu 2025 року ОТБ розглядається як позалегеновий прояв туберкульозу, що може уражати різні структури ока та характеризується різними клінічними проявами [2]. Водночас Alabed і Finkel у 2026 році вказують, що в більшості реальних клінічних ситуацій ОТБ визначається не якимось одним специфічним діагностичним критерієм, а сукупністю факторів, які формують відносну впевненість у діагнозі. Це зумовило широке використання категорій confirmed та presumed ocular TB [3].

Підтвердженням (confirmed) ОТБ прийнято вважати внутрішньоочне запалення, при якому МБТ безпосередньо виявлено у внутрішньоочній рідині або тканинах ока за допомогою мікробіологічних, молекулярних чи гістопатологічних методів. Інша категорія — ймовірний (presumed) ОТБ, до якої відносять випадки внутрішньоочного запалення разом з непрямими доказами МБТ-інфікування: позитивного IGRA або TST та/або системних ознак ТБ, за відсутності більш переконливого альтернативного етіологічного пояснення. Alabed і Finkel вважають однією із причин складності порівняння різних досліджень різноманітність визначень presumed ОТБ, діагностичного обстеження та критеріїв для встановлення діагнозу [3].

ОТБ може проявлятися переднім, середнім, заднім або панувейтом, хоріоїдальними гранульомами, ретиноваскулітом та іншими формами внутрішньоочного запалення. При цьому діагностичне значення окремих видів запалення відрізняється. В огляді 2026 року Alabed і Finkel відносять серпігінозоподібний хоріоїдит, оклюзивний ретиноваскуліт, хоріоїдальну туберкульому та передній грануломатозний увеїт із вузликами райдужки до ймовірніших форм саме туберкульозного ураження [3]. Отже, термін «офтальмо-

туберкульоз» об'єднує клінічні стани з різним ступенем специфічності офтальмологічних проявів і різним ступенем доказовості їхнього зв'язку з МБТ.

Відсутність активного системного туберкульозу не виключає ОТБ. У частини пацієнтів очне запалення може бути єдиним проявом МБТ-асоційованого процесу [3]. Водночас епідеміологічне середовище суттєво впливає як на частоту непрямих доказів МБТ-інфікування, так і на характеристики пацієнтів, у яких діагностують ОТБ. Це добре демонструє дослідження Putera та співавт., що порівнювало 339 пацієнтів із Нідерландів та Індонезії: у високотуберкульозній індонезійській когорті частіше виявляли рентгенологічні ознаки ТБ та супутній активний системний туберкульоз, а клінічний перебіг відрізнявся від низько ендемічної когорті [5].

Сукупність цих даних дає розуміння, що ОТБ не є однорідною клініко-патогенетичною категорією з єдиним набором діагностичних ознак. ОТБ являє собою спектр МБТ-асоційованих внутрішньоочних запальних станів із різними клінічними фенотипами, можливими патогенетичними механізмами та рівнем доказовості туберкульозної етіології. Саме така гетерогенність пояснює складність формування універсальних діагностичних критеріїв і порівняння результатів досліджень. Тому центральним питанням сучасної діагностики ОТБ стає не лише виявлення ознак МБТ-інфікування, а й встановлення того, наскільки переконливо ця інфекція може бути причиною конкретного внутрішньоочного запалення.

Проблема етіологічної верифікації офтальмотуберкульозу

Етіологічна верифікація офтальмотуберкульозу (ОТБ) залишається однією з найбільш складних проблем в його діагностиці. У огляді Kopana та Babu 2025 року автори вказують, що безпосереднє виявлення *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) у тканинах або внутрішньоочних рідинах за допомогою фарбування за Цілем – Нільсеном, культурального дослідження або молекулярно-генетичних методів є основним способом підтвердження ОТБ. Але разом з тим автори наголошують, що на практиці такий підхід має деякі обмеження, а саме: пауцибацилярність (низька кількість мікобактерій у вогнищі ураження), малий об'єм доступного матеріалу та недостатню чутливість методів прямої верифікації. Враховуючи ці обмеження, у повсякденній клінічній практиці діагноз ОТБ часто залишається ймовірним і встановлюється на підставі непрямих клінічних, лабораторних та радіологічних ознак [2].

Складністю діагностики також є патогенетична мультифакторність самого захворювання. У огляді Basu та співавт. описують два основних можливих механізми МБТ-асоційованого внутрішньоочного запалення: безпосередню запальну відповідь на життєздатні або реплікативні мікобактерії в тканинах ока та імунно-опосередковане запалення, індуковане нежиттєздатними МБТ або їх компонентами. Автори не ви-

діляють жоден із цих механізмів як універсально домінуючий, а розглядають їх як взаємопов'язані процеси, що можуть поєднуватися з переважанням одного з них залежно від конкретного клінічного фенотипу ОТБ [6].

Про імунно-опосередкований механізм також йдеться в огляді Ludi та співавт. 2023 року. Автори вказують на гіперчутливість до мікобактеріальних антигенів та аутоімунні механізми. Зазначається також і можливість молекулярної мімікрії між антигенами МБТ і власними антигенами тканин ока [1]. Ці тези зустрічались і в дослідженні Agrawal та співав. 2020 року, автори вказують як на можливість персистенції МБТ, зокрема в клітинах пігментного епітелію сітківки, так і на роль системної імунної сенсibilізації та аутоімунної відповіді у формуванні внутрішньоочного запалення [7]. Таким чином, варто розглядати патогенез ОТБ дещо ширше, враховуючи імунно-опосередковані механізми.

Така мультифакторність має безпосереднє діагностичне значення. Виявлення МБТ або її генетичного матеріалу у внутрішньоочних зразках дійсно вважається вагомою причиною для підтвердження ОТБ. Але разом з тим негативний результат не обов'язково виключає туберкульоз-асоційоване запалення, враховуючи непрямі імунні механізми. Те саме можна стверджувати і про віднесення внутрішньоочного запалення до туберкульозного лише на підставі наявності системної імунної сенсibilізації до МБТ. Таким чином, особливості патогенезу ОТБ формують своєрідний діагностичний парадокс: відсутність безпосереднього підтвердження МБТ не виключає туберкульозної етіології внутрішньоочного запалення, тоді як наявність ознак системного МБТ-інфікування сама по собі туберкульозну етіологію не доводить [1, 6].

Важливо зауважити і про отримання матеріалу для прямих досліджень. Забір внутрішньоочних зразків є інвазивним, доступний об'єм невеликий, а мікобактерії можуть локалізуватися у тканинних структурах ока і не виділятися у водянисту вологу або склоподібне тіло. Наприклад, дані Collaborative Ocular Tuberculosis Study показують, що серед 962 пацієнтів із ОТБ дослідження внутрішньоочної рідини методом ПЛР було виконано лише у 59 (6,1%) випадках. Низька частота реального застосування прямої верифікації згадується Ludi та співавт. у 2023 році та авторами дослідження 2024 року, присвяченого виявленню ДНК МБТ у внутрішньоочній рідині [1, 8].

Основна проблема етіологічної верифікації ОТБ полягає в недостатній діагностичній інформативності окремого лабораторного тесту. Враховуючи пауцибацилярність захворювання, обмежену доступність внутрішньоочного матеріалу та різне співвідношення інфекційних та імунно-опосередкованих механізмів, стандартизація діагностики є складним завданням. Навіть у сучасному огляді Alabed та Finkel 2026 року, який присвячений ізольованому ОТБ, встановлення діагнозу розглядається як поєднання клінічного фено-

типу з непрямыми доказами МБТ-інфікування та результатами системного обстеження [3].

Можливості та обмеження молекулярної діагностики офтальмотуберкульозу

На сьогодні завдяки різноманіттю молекулярно-генетичних методів ми маємо розширені можливості прямого виявлення *M. tuberculosis* у внутрішньоочному матеріалі, однак проблема етіологічної верифікації ОТБ залишається.

Однією з причин неоднорідності результатів різних досліджень є вибір генетичної мішені. У дослідженні Balne та співавт. при аналізі матеріалу пацієнтів із клінічно підозрюваним ОТБ частота позитивних результатів суттєво відрізнялася залежно від мішені секвенування: для MPB64 вона становила 70,2%, для protein b – 40,0%, тоді як для IS6110 – лише 9,1%. Водночас позитивні ПЛР-результати були отримані також у частини пацієнтів контрольних груп із внутрішньоочним запаленням іншої етіології. Автори зробили висновок, що правильний вибір генетичної мішені може значно підвищити результативність ПЛР, однак разом з тим можливі хибнопозитивні результати [9].

Спробою підвищити діагностичну інформативність ПЛР стало використання кількісних і мультитаргетних методик. Показовим є дослідження Varik та співавт., у якому кількість копій *mpb64* у внутрішньоочній рідині нормалізували відносно кількості копій геному клітин господаря. У незалежній когорті для валідації така нормалізована кількісна ПЛР продемонструвала чутливість 85,0%, специфічність 94,4% і загальну діагностичну точність 89,4%, тоді як традиційна кількісна ПЛР при вищій чутливості 90,0% мала специфічність лише 61,1% [10].

Не всі сучасні автоматизовані молекулярні платформи демонструють кращі результати. У порівняльному дослідженні Sharma і співавт. 75 зразків склоподібного тіла Xpert МБТ/RIF Ultra мали загальну чутливість близько 50%, тоді як мультиплексна ПЛР – 72%. Попередня версія Xpert МБТ/RIF виявила лише 16% випадків. Важливо, що в дослідженні було лише три культурально підтверджені випадки ОТБ, тоді як більшість хворих належали до категорії клінічно підозрюваного захворювання [11].

Схожі результати продемонструвало дослідження Truenat МБТ Plus. Серед 75 зразків із вітреальної порожнини чутливість Truenat, мультиплексної ПЛР та Xpert Ultra становила відповідно 66,6%, 73,3% і 55,5%. Водночас перевагою автоматизованих платформ стала можливість одночасного виявлення окремих мутацій, асоційованих із стійкістю до антибактеріальних препаратів [12]. Таким чином, технологічний розвиток молекулярної діагностики розширює можливості виявлення МБТ та потенційно дозволяє отримувати додаткову інформацію про її генотип. Проте все ще не забезпечено достатньої чутливості, щоб негативний результат міг надійно виключити ОТБ.

У роботі 2025 року оцінювали МБТ-похідну позаклітинну ДНК у склоподібному тілі з використанням мультиплексної ПЛР у реальному часі. Метод виявив МБТ cfDNA у 19 із 25 пацієнтів з ОТБ (76%), порівняно з 64% для Truenat МБТ Plus і 56% для Xpert Ultra, у 25 контрольних зразках усі три методи були негативними [13].

У COTS-1 (Collaborative Ocular Tuberculosis Study-1) лише 59 із 962 пацієнтів (6,13%) пройшли ПЛР-дослідження внутрішньоочної рідини, позитивний результат отримано у 33 із 59 досліджених. При цьому результати ПЛР не продемонстрували очевидного зв'язку з подальшими результатами лікування: персистування або погіршення запалення протягом року спостерігалось як у ПЛР-позитивних, так і в ПЛР-негативних хворих. Автори дійшли висновку, що в реальних умовах ПЛР застосовувалася рідко, а її позитивний чи негативний результат не обов'язково визначав тактику ведення пацієнта [14].

Інтерпретацію показників діагностичної точності ПЛР ускладнює відсутність незалежного референтного стандарту. У метааналізі 2021 року, який об'єднав дослідження виконання ПЛР внутрішньоочних зразків, як довідковий показник використовували відповідь на протитуберкульозну терапію. Отримана узагальнена чутливість становила 88%, специфічність – 71%, а площа під SROC – 0,83 [15].

У сукупності наявні дані свідчать, що позитивний результат молекулярного дослідження має важливе діагностичне значення у відповідному клінічному контексті, але чутливість молекулярних методів залишається недостатньою для виключення ОТБ при негативному результаті.

Непряме підтвердження інфікування *Mycobacterium tuberculosis*: TST та IGRA

Значна роль в діагностиці ОТБ належить непрямим імунологічним методам через обмежені можливості безпосередньої верифікації *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) у внутрішньоочному матеріалі. І туберкулінова шкірна проба (TST), і тести вивільнення інтерферону- γ (interferon-gamma release assays, IGRA) фактично визначають наявність специфічної клітинної імунної відповіді на МБТ, а не присутність життєздатного збудника в оці. Позитивний імунологічний тест підтверджує факт інфікування або попередньої сенсibilізації до МБТ, але не встановлює туберкульозну етіологію внутрішньоочного запалення [1, 3, 4]. Традиційний TST має низку обмежень. Його результат залежить від попередньої вакцинації BCG, контакту з деякими нетуберкульозними мікобактеріями, стану клітинного імунітету пацієнта та правильності виконання й оцінки проби. IGRA розроблялися частково для подолання цих обмежень. У сучасних комерційних тестах використовують специфічні для МБТ антигени, зокрема ESAT-6 та CFP-10, які кодуються в region of difference 1 (RD1) і відсутні у вак-

цинному штамі BCG та більшості нетуберкульозних мікобактерій. Це забезпечує IGRA вищу специфічність щодо інфікування МБТ порівняно з TST, особливо у BCG-вакцинованих популяціях. Для QuantiFERON принцип полягає в кількісному визначенні IFN- γ , який виділяється сенсифікованими Т-лімфоцитами після стимуляції специфічними антигенами МБТ. Сучасний QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), на відміну від попереднього QuantiFERON-TB Gold In-Tube, містить дві антигенні пробірки TB1 і TB2, які оцінюють різні компоненти Т-клітинної відповіді [4]. Поряд з тим в огляді Tungsattayathitthan та співавт. підкреслюється, що вища специфічність IGRA щодо МБТ не тотожна вищій специфічності щодо туберкульозних увеїтів, оскільки тест не визначає анатомічну локалізацію інфекції і не дозволяє розрізнити латентне інфікування та активне захворювання [4].

Більше того, перевага IGRA над TST щодо чутливості при ОТБ не є постійною. В огляді Ludi та співавт. 2023 року було проаналізовано дослідження, які безпосередньо порівнювали обидва методи. У п'яти таких роботах, виконаних у TB-ендемічних регіонах, чутливість IGRA була нижчою за TST, тоді як результати досліджень із неендемічних регіонів також не показували однозначної переваги IGRA. Автори рекомендують обережно трактувати негативні або невизначені результати IGRA за наявності клінічної картини, характерної для ОТБ [1].

Цікаві результати були отримані в проспективному дослідженні, яке включало 191 пацієнта з внутрішньоочним запаленням. Автори оцінювали TST та IGRA як окремо, так і в комбінації. Сумісне використання двох тестів продемонструвало чутливість 89,6%, специфічність 99,2% та AUC 0,98, що перевищувало показники кожного з тестів окремо [16].

В дослідженні Ang і співавт. у когорті з 191 пацієнта T-SPOT.TB мав вищу специфічність, ніж TST – приблизно 0,91 проти 0,71, але нижчу чутливість – 0,53 проти 0,70. Найвища ймовірність TB-асоційованого увеїту спостерігалася при одночасно позитивних TST і T-SPOT.TB. Водночас автори показали, що оптимальна інтерпретація тестів залежить від поширеності TB у досліджуваній популяції. Автори зробили висновок, що діагностична цінність IGRA залежить від клінічного та епідеміологічного контексту [17].

QuantiFERON: позитивний результат як доказ інфікування, але не етіології увеїту

У дослідженні Xia, Palestine та Reddy 2024 року проаналізовано 388 пацієнтів з увеїтом, яким виконували QuantiFERON-Gold. Дослідження було ретроспективним і виконувалося у клініці в Колорадо з низькою поширеністю TB. Позитивний результат отримано лише у 17 пацієнтів (4,38%). При цьому 16 із 17 QFT-позитивних хворих не відповідали SUN-критеріям туберкульозного увеїту, а позитивний тест був виявлений випадково під час обстеження, переважно перед планованою імуносупресивною терапією.

Лише один пацієнт мав характерний для офтальмотуберкульозу фенотип – передній увеїт із вузликами райдужки. Автори вказують, що при низькій поширеності TB ізолювана позитивність QuantiFERON у хворого на увеїт може вказувати, скоріше, на супутнє інфікування МБТ, ніж причинно-наслідковий зв'язок між TB та запаленням ока [18].

Показові дані опубліковані Putera, Rothova та La Distia Nora у 2025 році. У ретроспективному дослідженні автори порівняли три різні групи: 51 пацієнта з увеїтом на тлі активного системного TB, 52 пацієнтів з увеїтом невизначеної етіології та позитивним IGRA без активного системного TB і 15 пацієнтів із позитивною ПЛР МБТ у внутрішньоочній рідині при відсутності системного активного TB. Автори виявили відмінності офтальмологічних проявів між пацієнтами з доведеним активним системним TB та IGRA-позитивними хворими без активного системного TB. За результатами дослідження зроблено висновок, що IGRA-позитивний увеїт невідомої етіології не є синонімом офтальмотуберкульозу. Водночас відсутність системного TB також не виключає ОТБ, про що свідчить третя група пацієнтів із позитивною ПЛР внутрішньоочної вологи [19]. Отже, ні окремо системне обстеження, ні окремо IGRA не дозволяють чітко визначити туберкульозне чи не туберкульозне внутрішньоочне запалення.

У дослідженні, проведеному в Джакарті, TB-ендемічному регіоні, La Distia Nora та співавт. 2025 року включили 76 дорослих із вперше діагностованим активним увеїтом невстановленої етіології та позитивним IGRA. Пацієнтів розділили на дві групи: тих, що приймали системні кортикостероїди із шестимісячною АТТ, та тих, що приймали кортикостероїди без АТТ. Через шість місяців повне припинення запалення спостерігалася у 81,1% пацієнтів групи АТТ проти 51,3% у контрольній групі; рецидиви також були рідшими після АТТ. Автори навмисно не назвали всіх включених пацієнтів хворими на офтальмотуберкульоз, а використали конструкцію «увеїт невстановленої етіології з позитивним IGRA». Така термінологія фактично показує, що позитивний IGRA об'єднує пацієнтів у групу із потенційно TB-асоційованим запаленням, але не підтверджує TB-етіологію [20].

Обговорення

Аналіз сучасних підходів до діагностики офтальмотуберкульозу показує, що основна проблема полягає не стільки у встановленні факту інфікування МБТ, скільки у визначенні причинного зв'язку між МБТ та конкретним внутрішньоочним запаленням. Існуючі лабораторні методи застосовуються для виявлення генетичного матеріалу МБТ у внутрішньоочних зразках, а TST та IGRA визначають специфічну імунну відповідь на антигени МБТ [1, 2]. Але жоден з цих підходів окремо не забезпечує достатньої діагностичної точності в усіх випадках. Це є особливо важливим для ОТБ, при

якому значна частина діагнозів залишається в категорії ймовірного, а критерії діагностики відрізняються від дослідження до дослідження [3].

Молекулярні методи теоретично найбільш наближені до етіологічної верифікації ОТБ, але їх клінічне застосування обмежене недостатньою чутливістю. Результативність ПЛР залежить від типу і кількості отриманого внутрішньоочного матеріалу, пауцибацилярності процесу, а також вибору генетичної мішені. Balne та співавт. продемонстрували значні відмінності частоти позитивних результатів залежно від використаної мішені, а подальші дослідження автоматизованих платформ Xpert MTB/RIF Ultra та Truenat також не показали стабільної переваги над мультиплексною ПЛР [9, 11, 12]. Перспективним напрямом є визначення МБТ-похідної позаклітинної ДНК, яке у дослідженні Sharma та співавт. 2025 року продемонструвало вищу частоту виявлення МБТ порівняно з Truenat MTB Plus та Xpert Ultra, однак дослідження включало лише 25 пацієнтів з ОТБ і потребує подальшої зовнішньої перевірки [13]. Таким чином, отриманий позитивний результат молекулярного дослідження має значення у підтвердженні етіології ОТБ, проте негативний результат не дозволяє надійно виключити ОТБ.

Що стосується непрямих імунологічних методів IGRA, вони мають вищу специфічність щодо інфікування МБТ порівняно з TST, особливо у BCG-вакцинованих популяціях. Однак специфічність щодо МБТ-інфікування не є тим самим, що і специфічність щодо туберкульозної етіології внутрішньоочного запалення [1, 4]. IGRA не визначає анатомічну локалізацію процесу і не дозволяє встановити, чи має ця імунна сенсibiлізація безпосередній зв'язок із запаленням ока. Приклад такого твердження добре демонструють результати дослідження Xia та співавт. 2024 року: у регіоні з низькою поширеністю ТБ серед 388 пацієнтів з увейтом позитивний QuantiFERON був виявлений лише у 17, причому 16 із них не мали фенотипу, який відповідав би SUN-критеріям туберкульозного увейту [18].

Водночас з тим негативний IGRA також не може вважатися абсолютним критерієм виключення ОТБ. За даними огляду Ludi та співавт., чутливість IGRA у дослідженнях ОТБ була варіабельною, а в п'яти роботах із ТБ-ендемичних регіонів вона була нижчою, ніж чутливість TST [1]. Подібні результати дозволяють порівняти доказову цінність прямих та непрямих методів. Для молекулярної діагностики позитивний результат має значно більшу діагностичну вагу, ніж негативний, тоді як для IGRA позитивний результат переконливо свідчить про МБТ-інфікування, але не встановлює причинного зв'язку з внутрішньоочним запаленням. Навіть вдосконалення окремих лабораторних методів поки не привело до появи тесту, здатного самостійно підтвердити або виключити ОТБ. Основні можливості та обмеження розглянутих методів етіологічної діагностики ОТБ узагальнено в таблиці 1. Наведені дані демонструють, що діагностичне значення прямих і не-

прямих методів відрізняється. Жоден з них не дозволяє в усіх випадках самостійно встановити або виключити етіологічний зв'язок між МБТ-інфікуванням та внутрішньоочним запаленням у конкретного пацієнта.

Таким чином, сучасна діагностика ОТБ характеризується не відсутністю інформативних методів, а відсутністю незалежного критерію, здатного одночасно підтвердити МБТ-інфікування та довести її причинну роль у розвитку конкретного внутрішньоочного запалення. Подальше підвищення аналітичної чутливості молекулярних методів залишається перспективним, однак може не повністю вирішити цю проблему з огляду на патогенетичну гетерогенність ОТБ та можливу роль імунно-опосередкованих механізмів. Водночас для непрямих імунологічних методів важливим напрямом є пошук можливостей відрізнити етіологічно пов'язане з МБТ внутрішньоочне запалення від випадкового поєднання увейту з латентним інфікуванням. Серед перспективних напрямів розглядаються транскриптомні, протеомні, клітинні та інші біомаркери, але більшість запропонованих маркерів досліджені у невеликих вибірках і ще не пройшли достатньої зовнішньої перевірки [1]. Тому важливим напрямом подальших досліджень є не тільки пошук більш чутливих методів діагностики, а й їх перевірка у незалежних групах пацієнтів із чітко визначеними критеріями встановлення діагнозу.

Авторський внесок

Колесніченко ВВ - розробка концепції, проектування, збір даних і проведення досліджень, аналіз і інтерпретація даних, підготовка і написання рукопису; Дорохова ОЕ - розробка концепції, проектування, аналіз і інтерпретація даних, підготовка і рецензування рукопису Зборовська ОВ - розробка концепції, проектування, рецензування рукопису. Усі автори ознайомились з остаточною версією рукопису, схвалили її та погоджуються нести відповідальність за його зміст.

Джерела підтримки

Стаття є частиною науково-дослідної роботи за темою «Розробити заходи щодо раннього виявлення, імунокорекції та реабілітації хворих на туберкульоз ока, цукровий діабет, ішемічну нейропатію в умовах воєнного стану» (держреєстрація № 0125U002071).

Відмови від відповідальності

Висловлені у поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо предмета або матеріалів, описаних і обговорених у цьому рукописі.

Заява про доступність даних

Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень

МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; ДНК – дезоксирибонуклеїнова

Таблиця 1. Діагностичне значення та основні обмеження сучасних методів етіологічної діагностики офтальмотуберкульозу

Метод	Що підтверджує	Основне обмеження	Підтвердження туберкульозної етіології конкретного випадку увеїту?
ПЛР внутрішньоочного матеріалу	Наявність генетичного матеріалу МБТ у внутрішньоочному зразку	Варіабельна чутливість, негативний результат не виключає ОТБ	Позитивний результат є вагомим доказом, але негативний не виключає етіологію
Автоматизовані молекулярні платформи (Xpert MTB/RIF Ultra, Truenat MTB Plus)	Генетичний матеріал МБТ, інформація щодо медикаментозної резистентності	Недостатня чутливість	Позитивний результат частково вказує на етіологічний зв'язок, негативний його не виключає
МБТ-похідна cfDNA	Позаклітинну ДНК МБТ у внутрішньоочному матеріалі	Обмежена доказова база, невеликі вибірки, потребує зовнішньої перевірки	Потенційно, але діагностичне значення ще потребує підтвердження
TST	Наявність специфічної клітинної імунної відповіді на МБТ	Вплив BCG-вакцинації, нетуберкульозних мікобактерій та стану імунітету, не визначає локалізацію інфекції	Ні
IGRA / QuantiFERON	Наявність специфічної імунної відповіді на антигени МБТ	Не визначає локалізацію інфекції та не дозволяє встановити причинний зв'язок між МБТ-інфікуванням і запаленням ока	Ні
Комбінація TST + IGRA	Підвищує діагностичну інформативність щодо МБТ-інфікування	Непряме підтвердження інфікування, висока залежність від клінічного й епідеміологічного контексту	Ні
ПЛР внутрішньоочного матеріалу	Наявність генетичного матеріалу МБТ у досліджуваному внутрішньоочному зразку	Варіабельна чутливість, негативний результат не виключає ОТБ	Позитивний результат є вагомим доказом, але негативний не виключає етіологію

Примітка: Примітка: ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; МБТ – мікобактерії туберкульозу; ОТБ – офтальмотуберкульоз; Xpert MTB/RIF Ultra – автоматизований молекулярний тест для виявлення ДНК комплексу *Mycobacterium tuberculosis* та мутацій, асоційованих із резистентністю до рифампіцину; Truenat MTB Plus – молекулярний тест для виявлення ДНК комплексу *Mycobacterium tuberculosis*; cfDNA (cell-free DNA) – позаклітинна ДНК; TST (Tuberculin Skin Test) – туберкулінова шкірна проба; BCG (Bacillus Calmette–Guérin) – бацила Кальметта–Герена, що використовується для вакцинації проти туберкульозу; IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) – тест вивільнення інтерферону-гамма; QuantiFERON – комерційний тест IGRA для визначення специфічної клітинної імунної відповіді на антигени МБТ.

кислота; IGRA – interferon-gamma release assays (тести вивільнення інтерферону-γ); QFT – QuantiFERON; ОТБ – офтальмотуберкульоз; TST – tuberculin skin test (туберкулінова шкірна проба); BCG – Bacillus Calmette – Guérin (бацила Кальметта – Герена); ATT – antitubercular therapy (протитуберкульозна терапія); ТБ – туберкульоз; MPB64 – mycobacterial protein 64; IS6110 – insertion sequence 6110; RIF – rifampicin (рифампіцин); cfDNA – cell-free DNA (позаклітинна ДНК); COTS-1 – Collaborative Ocular Tuberculosis Study-1; SROC – summary receiver operating characteristic curve (сумарна характеристична крива); ESAT-6 – early secreted antigenic target 6 kDa; CFP-10 – culture filtrate protein 10 kDa; RD1 – region of difference 1; IFN-γ – interferon gamma (інтерферон-γ); QFT-Plus – QuantiFERON-TB Gold Plus; TB1 – tuberculosis antigen tube 1; TB2 – tuberculosis

antigen tube 2; AUC – area under the curve (площа під кривою); T-SPOT.TB – T-SPOT.TB test; SUN – Standardization of Uveitis Nomenclature.

Література

- Ludi Z, Sule AA, Samy RP, et al. Diagnosis and biomarkers for ocular tuberculosis: From the present into the future. *Theranostics*. 2023;13(7):2088-2113. doi: 10.7150/thno.81488.
- Konana VK, Babu K. Current concepts in the diagnosis of ocular tuberculosis: A narrative review. *Taiwan J Ophthalmol*. 2025;15(2):203-211. doi: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00115.

3. Alabed ST, Finkel D. Ocular TB as the only manifestation of TB: diagnostic uncertainty and treatment thresholds. *Int Ophthalmol*. 2026;46(1):268. doi: 10.1007/s10792-026-04134-3.
4. Tungsattayathitthan U, Boonsopon S, Tesavibul N, et al. Interferon-gamma release assays in tuberculous uveitis: a comprehensive review. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(9):1520-1528. doi: 10.18240/ijo.2022.09.16.
5. Putera I, Ten Berge JCEM, Thiadens AAHJ, et al. Clinical Features and Predictors of Treatment Outcome in Patients with Ocular Tuberculosis from the Netherlands and Indonesia: The Ocular TB in Low versus High Endemic Countries (ORTEC) Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2025;33(1):86-97. doi: 10.1080/09273948.2024.2359614.
6. Basu S, Elkington P, Rao NA. Pathogenesis of ocular tuberculosis: New observations and future directions. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;124:101961. doi: 10.1016/j.tube.2020.101961.
7. Agrawal R, Testi I, Rousselot A, et al. Insights into the molecular pathogenesis of ocular tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2021;126:102018. doi: 10.1016/j.tube.2020.102018.
8. Putera I, Widodo E, Riasanti M, et al. Ocular tuberculosis with *Mycobacterium tuberculosis* DNA presence in ocular fluid: will post-COVID era bring a difference? *Eye (Lond)*. 2024;38(15):3027-3029. doi: 10.1038/s41433-024-03200-3.
9. Balne PK, Modi RR, Choudhury N, et al. Factors influencing polymerase chain reaction outcomes in patients with clinically suspected ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4(1):10. doi: 10.1186/1869-5760-4-10.
10. Barik MR, Rath S, Modi R, et al. Normalised quantitative polymerase chain reaction for diagnosis of tuberculosis-associated uveitis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;110:30-35. doi: 10.1016/j.tube.2018.03.005.
11. Sharma K, Sharma M, Ayyadurai N, et al. Comparative Evaluation of GeneXpert MTB/RIF Ultra and GeneXpert MTB/RIF for Detecting Tuberculosis and Identifying Rifampicin Resistance in Pars Plana Vitrectomy Samples of Patients with Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(5):914-920. doi: 10.1080/09273948.2022.2064880.
12. Sharma K, Sharma M, Ayyadurai N, et al. Evaluating Truenat Assay for the Diagnosis of Ocular Tuberculosis and Detection of Drug Resistance. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;32(6):976-982. doi: 10.1080/09273948.2023.2170888.
13. Sharma K, Sharma M, Joshi H, et al. Evaluation of *Mycobacterium Tuberculosis* Derived Cell-Free DNA-Based Multi-Targeted Real-Time PCR from Vitreous Fluid (VF) Samples to Diagnose Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2025;33(9):1907-1912. doi: 10.1080/09273948.2025.2532820.
14. Agarwal A, Agrawal R, Gunasekaran DV, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1 Report 3: Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis and Management of Tubercular Uveitis: Global Trends. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):465-473. doi: 10.1080/09273948.2017.1406529.
15. La Distia Nora R, Putera I, Khalisha DF, et al. The diagnostic value of polymerase chain reaction for ocular tuberculosis diagnosis in relation to antitubercular therapy response: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;110:394-402. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.075.
16. Fernández-Zamora Y, Finamor LP, Silva LMP, et al. Role of Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis and Clinical Follow up in Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(2):304-311. doi: 10.1080/09273948.2022.2027459.
17. Ang M, Wong WL, Li X, et al. Interferon γ release assay for the diagnosis of uveitis associated with tuberculosis: a Bayesian evaluation in the absence of a gold standard. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(8):1062-1067. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302199.
18. Xia J, Palestine AG, Reddy AK. Diagnostic Utility of QuantiFERON-Gold Testing in Patients with Ocular Inflammation in a Low-Endemic Tuberculosis Region. *Am J Ophthalmol*. 2024;264:1-7. doi: 10.1016/j.ajo.2024.03.010.
19. Putera I, Rothova A, La Distia Nora R. Comparison of uveitis manifestations in patients with active systemic tuberculosis and those with positive interferon-gamma release assay without active disease. *Eye (Lond)*. 2025;39(9):1772-1780. doi: 10.1038/s41433-025-03751-z.
20. La Distia Nora R, Putera I, Riasanti M, et al. Antitubercular therapy for uveitis of undetermined cause with positive interferon-gamma release assay: a single-blind, single-centre, phase 2 randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2025;88:103511. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103511.