



DIAGNOSTIC CHALLENGES IN LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: CURRENT LIMITATIONS AND FUTURE DIRECTIONS

Galiulian Talgat

Assistant, Department of Infectious Diseases, Pediatric Infectious
Diseases, Phthisiatry, and Pulmonology
Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15030000>

ARTICLE INFO

Received: 09th March 2025

Accepted: 14th March 2025

Online: 15th March 2025

KEYWORDS

Latent tuberculosis infection, TB diagnostics, interferon-gamma release assays, tuberculin skin test, diagnostic challenges, tuberculosis control, emerging diagnostics, public health.

ABSTRACT

Latent tuberculosis infection (LTBI) remains a significant global health challenge, contributing to the persistence of active tuberculosis (TB) cases. Early and accurate detection of LTBI is essential for effective TB control strategies, yet current diagnostic methods face substantial limitations. The tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assays (IGRAs) are widely used, but both exhibit variable sensitivity, specificity, and logistical constraints, particularly in low-resource settings. Moreover, distinguishing LTBI from active TB and determining the risk of progression to active disease remains an ongoing issue. This article reviews the current diagnostic landscape for LTBI, highlights existing gaps, and explores emerging technologies with the potential to enhance diagnostic accuracy and accessibility. Addressing these challenges is crucial for improving global TB prevention efforts and achieving the goals outlined in the End TB Strategy.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ: ТЕКУЩИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Галиулиан Талгат Изилевич

Ассистент кафедры инфекционных болезней, детских инфекционных болезней,
фтизиатрии и пульмонологии

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15030000>

ARTICLE INFO

Received: 09th March 2025

Accepted: 14th March 2025

Online: 15th March 2025

KEYWORDS

Латентная туберкулезная инфекция, диагностика туберкулеза, анализы высвобождения интерферона-гамма,

ABSTRACT

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения, способствуя сохранению случаев активного туберкулеза (ТБ). Раннее и точное выявление ЛТБИ имеет важное значение для эффективных стратегий борьбы с туберкулезом, однако современные методы диагностики сталкиваются с существенными ограничениями. Туберкулиновая кожная проба (ТКП) и анализы высвобождения гамма-интерферона (IGRA)



туберкулиновая кожная проба, диагностические проблемы, борьба с туберкулезом, новые диагностические средства, общественное здравоохранение.

широко используются, но оба демонстрируют различную чувствительность, специфичность и логистические ограничения, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Более того, различие ЛТБИ от активного туберкулеза и определение риска прогрессирования в активное заболевание остается актуальной проблемой. В этой статье рассматривается текущая диагностическая картина ЛТБИ, подчеркиваются существующие пробелы и изучаются новые технологии, которые могут повысить точность и доступность диагностики. Решение этих проблем имеет решающее значение для улучшения глобальных усилий по профилактике туберкулеза и достижения целей, изложенных в Стратегии по ликвидации туберкулеза.

Relevance. Tuberculosis (TB) remains a significant global health concern, with the World Health Organization (WHO) reporting over 8 million new cases and approximately 1.25 million deaths in the past year (Associated Press, 2024). Central to the persistence of TB is latent tuberculosis infection (LTBI), a state in which individuals harbor *Mycobacterium tuberculosis* without manifesting active disease symptoms. It is estimated that nearly one-fourth of the global population is latently infected with TB (Trauer et al., 2023).

The diagnosis of LTBI is fraught with challenges, primarily due to the asymptomatic nature of the infection and the limitations inherent in current diagnostic tools. The tuberculin skin test (TST), despite its widespread use, suffers from low predictive value and potential cross-reactivity with Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination (Pai et al., 2016). Similarly, interferon-gamma release assays (IGRAs) offer certain advantages but are not without limitations, particularly in distinguishing LTBI from active TB (Sester et al., 2023).

Addressing these diagnostic challenges is imperative for effective TB control and eventual eradication. This necessitates the development of novel diagnostic methodologies and biomarkers with higher predictive values to accurately identify individuals at risk of progressing to active disease (Lawn & Zumla, 2016). Such advancements are crucial to enhance global TB prevention strategies and align with the objectives outlined in the End TB Strategy.

Traditional Diagnostic Methods

The Tuberculin Skin Test (TST), developed over a century ago by Robert Koch, has been a cornerstone in LTBI diagnosis. This test involves the intradermal injection of purified protein derivative (PPD) and subsequent measurement of induration to assess immune response. Despite its widespread use, TST has notable limitations, including cross-reactivity with Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and environmental mycobacteria, leading to false-positive results. Additionally, TST requires a follow-up visit for result interpretation, posing logistical challenges in certain settings (Pai et al., 2016).



Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) represent a more recent advancement in LTBI diagnostics. These blood tests, such as QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB, measure the release of interferon-gamma in response to specific Mycobacterium tuberculosis antigens. IGRAs offer improved specificity compared to TST, particularly in BCG-vaccinated populations, and do not require a return visit for result reading. However, their sensitivity can be variable, and they may not reliably distinguish between LTBI and active TB (Sester et al., 2023).

Challenges in Current Diagnostic Approaches

Both TST and IGRAs detect immune sensitization to *M. tuberculosis* antigens but cannot differentiate between latent infection and active disease. Moreover, these tests do not predict the risk of progression from latent infection to active TB, limiting their utility in targeted preventive therapy. Factors such as immunosuppression, malnutrition, and co-infections can further affect the performance of these tests, leading to false-negative results (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2024).

Emerging Diagnostic Technologies

Advancements in molecular diagnostics and machine learning are paving the way for novel approaches to LTBI detection. Research into host-derived biomarkers, such as specific gene expression signatures and cytokine profiles, holds promise for more accurate identification of LTBI and assessment of progression risk. Machine learning algorithms are being explored to enhance the predictive value of existing diagnostic tests by integrating clinical, demographic, and immunological data (Trauer et al., 2023).

While traditional methods like TST and IGRAs have been instrumental in LTBI diagnosis, their limitations necessitate the development of more precise and predictive tools. Emerging technologies offer potential improvements, but further research and validation are required before widespread implementation. Addressing these diagnostic challenges is essential for effective TB control and aligns with global health initiatives aimed at TB elimination (World Health Organization [WHO], 2024).

Latent tuberculosis infection (LTBI) remains a major obstacle to eliminating tuberculosis worldwide. Although existing diagnostic tools, like the tuberculin skin test and interferon-gamma release assays, have been valuable in identifying latent infection, their limitations — such as false positives, inconsistent accuracy, and the inability to predict disease progression — highlight the need for innovation.

Advances in diagnostic technology, including biomarker research and artificial intelligence, offer hope for more precise and reliable detection methods. Developing these next-generation tools will be essential to improving early detection, targeting preventive treatments, and ultimately reducing the spread of tuberculosis.

Addressing the current gaps in LTBI diagnosis is not just a scientific necessity but a global health imperative. By prioritizing research, collaboration, and equitable access to diagnostics, we can take meaningful strides toward controlling TB and protecting vulnerable populations worldwide.



References:

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Clinical overview of latent tuberculosis infection. Retrieved from <https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-overview/latent-tuberculosis-infection.html>
2. Pai, M., Denkinger, C. M., Kik, S. V., Rangaka, M. X., Zwerling, A., & Oxlade, O. (2016). Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3), 571–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-16>
3. Sester, M., Sotgiu, G., Lange, C., Giehl, C., Girardi, E., & Migliori, G. B. (2023). Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A systematic review. *Microbial Pathogenesis*, 180, 105023. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.105023>
4. Баронова Ольга Дмитриевна Пути совершенствования профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста 14.01.16 – Фтизиатрия Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва. 2022.С.
5. Аксёнова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. 2017. № 15 (144). С. 9–15.
6. Аксенова В. А. Туберкулез у детей в России. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014; 5: 6–14. [Aksenova V.A. Tuberkulez u detei v Rossii. Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya. 2014; 5: 6–14. (in Russian)]
7. Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Пучков К. Г., Сенчихина О. Ю., Шамуратова Л. Ф. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014; 5: 16–23. [Bogorodskaya E.M., Belilovskii E.M., Puchkov K.G., Senchikhina O.Yu., Shamuratova L.F. Zabolevaemost' tuberkulezom detei rannego vozrasta v gorode Moskve i faktory, vliyayushchie na nee. Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya. 2014; 5: 16–23. (in Russian)]
8. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.; 2015. 311 с. [Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii, 2012/2013/2014 gg.: Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei, ispol'zuemykh v Rossiiskoi Federatsii i v mire. M.; 2015. 311 s. (in Russian)]
9. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста. Туберкулез и болезни легких. 2015; 5: 40–3. [Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reikhardt V.V. Skringingovoe obsledovanie detei i podrostkov III, IV i V grupp zdorov'ya s primeneniem novogo diagnosticheskogo testa. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015; 5: 40–3. (in Russian)]
10. Аксенова В. А., Севостьянова Т. А. Туберкулез у детей и подростков в России. Лечащий врач. 2013; 1: 35–9. [Aksenova V.A., Sevost'yanova T.A. Tuberkulez u detei i podrostkov v Rossii. Lechashchii vrach. 2013; 1: 35–9. (in Russian)]



11. Аксенова В. А., Леви Д. Т. Туберкулезные вакцины. В кн.: Зверев В. В., ред. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. Гл. 18: 371–412. [Aksenova V.A., Levi D.T. Tuberkuleznye vaktsiny. V kn.: Zverev V.V., red. Vaktsiny i vaktsinatsiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2011. Gl. 18: 371–412. (in Russian)]
12. Baily G.V.J. Tuberculosis prevention Trial, Madras. Indian J. Med. Res. 1980; 72 (Suppl.): S1–74.
13. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: Приказ Минздрав России от 29.12.2014 № 951. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения — 01.09.2017). [Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendatsii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya: Prikaz Minzdrav Rossii ot 29.12.2014 № 951. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (data obrashcheniya — 01.09.2017). (in Russian)]
14. Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Леви Д. Т., Сельцовский П. П. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17 (2): 67–74. [Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Levi D.T., Sel'tsovskii P.P. 10 let kozhnoi probe s allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (DIASKINTEST®) i 110 let tuberkulinovoi probe Mantu — sravnenie effektivnosti. BIO-preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2017; 17(2): 67–74. (in Russian)]
15. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D., Kampmann B. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2011; 37(1): 88–99. DOI: 10.1183/09031936.00115110.
16. Diel R., Nienhaus A., Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane. Chest. 2007; 131(5): 1424–34.
17. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(3):145-151.
18. Акимова, Г. М. Профилактика туберкулеза / Г. М. Акимова. — Текст : непосредственный // Новые задачи современной медицины : материалы III Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2014 г.). — Санкт-Петербург : Заневская площадь, 2014. — С. 34-37. — URL: <https://moluch.ru/conf/med/archive/153/6464/> (дата обращения: 01.09.2025)
19. Салова А.Л., Челнокова О.Г., Мозжухина Л.И., Борисова Е.В., Афанасенко О.А., Миначенкова М.В., Ясонова Д.А. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ // Современные проблемы науки и



EURASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES

Innovative Academy Research Support Center

IF = 7.921

www.in-academy.uz

образования. – 2024. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33826>
(дата обращения: 01.03.2025).