

С. О. Черенько, Н. О. Скороходова, О. І. Шпак
ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА
БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА НЕГОСПІТАЛЬНУ
ПНЕВМОНІЮ ІЗ ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНОЮ МЕТОЮ

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України"
Запорізька медична академія післядипломної освіти

Диференціальний діагноз між негоспітальною пневмонією із затяжним перебігом і туберкульозом легень викликає значні труднощі у пацієнтів із негативним мазком мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ) [1, 2]. Не зважаючи на великий перелік обстежень, у тому числі й пункційну трансторакальну/трансбронхіальну біопсію, надійних методів диференційної діагностики цих захворювань немає [2]. Пункційна біопсія має високу інформативність (від 80 до 95 %) щодо онкологічних уражень легень, проте, при запальних та гранульоматозних захворюваннях її інформативність знижується до 20–40 % [2, 10]. При диференційному діагнозі цих захворювань, як правило, використовують певний комплекс обстежень, з яких увагу привертає імунологічне дослідження, оскільки для туберкульозу характерний особливий імунопатогенез [4, 8].

На сьогодні добре вивчені особливості системного імунітету у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію, але питання регуляції цитокінів Т-лімфоцитами периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) при цих захворюваннях висвітлені не достатньо [3, 4]. Основна протективна роль в імунній відповіді, спрямованій проти внутрішньоклітинних паразитів (мікобактерій туберкульозу, грибів, найпростіших, вірусів), належить клітинним механізмам. Вирішальний момент специфічної імунної відповіді — це відповідь CD4- Т-лімфоцитів хелперів на розпізнавання антигену. На цьому етапі визначається форма імунної відповіді: з перевагою антитіл (гуморальної) або з перевагою клітинних реакцій (гіперчутливості вповільненого типу). Напрямок диференціювання CD4 лімфоцитів, від якого залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, що утворюються в ході запальної реакції. Так, у присутності IL-2 і INF- γ CD4-лімфоцити диференціюються в запальні Th1-клітки, починають секретувати IL-2, INF- γ , TNF і визначають клітинний характер специфічної імунної відповіді. На відміну від цього, у присутності IL-4 CD4-лімфоцити диференціюються в хелпери Th2, які починають продукувати IL-4, IL-5, IL-6, TNF фактор і запускають гуморальну імунну відповідь, тобто синтез специфічних антитіл імуноглобулінів [5, 6, 7, 9]. Можливе джерело IL-4 — гладкі клітки й базофіли, які активуються при контакті з деякими бактеріями й алергенами [7].

Запальні Th1-лімфоцити потрібні для боротьби із внутрішньоклітинними збудниками, а хелпери Th2 потрібні для ефективного захисту проти позаклітинних бактерій. Між цими двома субпопуляціями CD4-клітин відносини антагоністичні: IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 клітин і продукцію INF- γ , а INF- γ інгібує проліферацію Th-2, продукцію IL-4 і його активність [3, 11].

Таким чином, виходячи із цитокінової регуляції при запальних захворюваннях, що викликані інфекційними збудниками слід очікувати специфічної імунної гуморальної реакції при негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом та переважно клітинної реакції при туберкульозі. Відмінності у цитокіновому профілі можуть бути диференціально-діагностичними критеріями туберкульозу та негоспітальної пневмонії.

На сьогодні досліджено, що цитокіни можуть бути маркерами тяжкості захворювання, але не відомо чи можливо цитокіновий профіль враховувати при диференційному діагнозі туберкульозу легень та пневмонії [3, 4]. Не вивчався і не порівнювався вміст прозапальних та протизапальних цитокінів у крові та альвеолярному лаважі, узятому з місця ураження, у хворих на туберкульоз та пневмонію.

Метою даного дослідження було вивчення цитокінового профілю Т-лімфоцитів периферичної крові та бронхоальвеолярного змиву у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію та визначення імунологічних критеріїв, які могли б використовуватись для диференційного діагнозу цих захворювань.

Матеріали та методи

В дослідження було включено 30 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень із позитивним мазком мокротиння, 30 хворих із негоспітальною пневмонією із затяжним перебігом та 10 здорових волонтерів.

Діагноз пневмонії встановлювався з урахуванням клінічної та рентгенологічної картини захворювання, даних мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, функціональних та інструментальних методів дослідження. Підтвердження діагнозу відбувалося на основі повної регресії патологічних змін у легенях під впливом антибактеріальних препаратів широкого спектру дії. Діагноз інфільтративного туберкульозу легень верифікований виділенням кислотостійких бактерій (а згодом й мікобактерій культуральним методом).

Серед хворих на туберкульоз жінок було 18 (60,0 %), чоловіків — 12 (40,0 %), з пневмонією — відповідно 16 (53,3 %) та 14 (46,7 %), волонтерів — відповідно 7 (70 %) та 3 (30 %). Вік хворих на туберкульоз становив $(33,7 \pm 2,7)$ років, з пневмонією — $(38,2 \pm 4,2)$ років, здорових — $(35,7 \pm 4,2)$ років. Визначали рівні цитокінів TNF- α , IL-2, 4, 6 та INF- γ в крові та БАЛ з ураженої ділянки легень та їх рівні в надосадовій рідині (супернатанті) культур макрофагів із периферичної крові та альвеолярних макрофагів із БАЛ при спонтанному та індукованому синтезі. Індукцію синтезу IL-4, 6 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами проводили пірогеналом, IL-2 — фітогемаглютиніном. Вміст цитокінів в БАЛ розраховували на одиницю білка БАЛ.

Визначення TNF- α , IL-2, 4, 6 та INF- γ в крові, БАЛ проводили за допомогою стандартних комерційних

наборів для прямого імуноферментного аналізу компанії "ДРГ Биомедикал" (Санкт-Петербург). В якості стандарту для порівняння були TNF- α , IL-2, 4, 6 та IFN- γ відомої концентрації, які входили в набір реагентів.

Результати та їх обговорення

Рівні цитокінів у периферичній крові та БАЛ у хворих із туберкульозом легень, негоспітальною пневмонією та здорових волонтерів наведено в таблиці 1.

Як свідчить табл. 1 у хворих на туберкульоз легень рівень TFN- α у крові майже в 10 разів перевищував кількість цього цитокіну у здорових волонтерів, а у пацієнтів із негоспітальною пневмонією його кількість у крові була вдвічі меншою, ніж у хворих на туберкульоз. Вміст TFN- α в БАЛ як у хворих на туберкульоз, так і на негоспітальну пневмонію був більшим, ніж у крові, але у пацієнтів із пневмонією також визначались суттєво нижчі рівні цього цитокіну (в 3 рази), ніж у хворих на туберкульоз. Збільшення кількості цитокіну в БАЛ порівняно з кров'ю було характерно й для IL-6, але його рівень як в крові, так і особливо в БАЛ був суттєво вищим при пневмонії, ніж при туберкульозі (відповідно в 2 та в 3 рази). У хворих на туберкульоз визначено чотирихразове збільшення кількості IL-2 в БАЛ порівняно з кров'ю, тоді як у пацієнтів із негоспітальною пневмонією рівень цього цитокіну як у крові, так і в БАЛ був суттєво нижчим, ніж у хворих на туберкульоз. Таке ж співвідношення концентрації в крові та БАЛ визначали для IFN- γ у хворих на туберкульоз. Кількість IFN- γ у крові і БАЛ у хворих на пневмонію була однаковою та не відрізнялась від рівнів цього цитокіну у крові та БАЛ здорових волонтерів.

Вірогідна відмінність між хворими на туберкульоз та пневмонію виявлена по вмісту IL-4 в крові та БАЛ. У хворих із пневмонією кількість цього цитокіну в крові була в 4,7 рази більшою, а в БАЛ в 2 рази більшою, ніж у хворих на туберкульоз.

Отже, кількість прозапальних цитокінів TFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-2 в БАЛ у хворих на туберкульоз була суттєво

вищою, ніж у крові. У хворих із негоспітальною пневмонією в БАЛ визначали вірогідно вищий рівень TFN- α , IL-6 та нижчий рівень IL-4, ніж у крові.

Збільшення кількості TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2 у крові хворих на туберкульоз порівняно зі здоровими було відповідно в 9,1; 18,7; 43,6; 88,0; 16,3 рази, а у хворих із негоспітальною пневмонією порівняно зі здоровими — в 4,6; 2,2; 86,3; 419,0; 8,8 рази. Отже, для хворих на туберкульоз, порівняно із пацієнтами із пневмонією, характерним є більш суттєве збільшення кількості TNF- α , IFN- γ та IL-2, ніж у хворих із негоспітальною пневмонією, а для хворих із негоспітальною пневмонією, порівняно зі хворими на туберкульоз, — більш суттєве збільшення IL-6, IL-4.

Збільшення кількості TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2 в БАЛ у хворих на туберкульоз порівняно зі здоровими було в 13,5; 13,2; 62,4; 16,7; 53,2 рази, а у хворих із пневмонією порівняно зі здоровими — в 4,5; не було; 178,1; 19,5; 7,2 рази. Таким чином, у хворих на туберкульоз в БАЛ визначається більш суттєве підвищення TNF- α , IFN- γ , та IL-2 (як і у крові), ніж у хворих із негоспітальною пневмонією, а у хворих із пневмонією — більш суттєве підвищення IL-6, ніж у хворих на туберкульоз.

На рисунках 1 та 2 показаний цитокіновий профіль периферичної крові та БАЛ у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію.

Як свідчать дані рис. 1 цитокіновий профіль периферичної крові у хворих на туберкульоз визначається наступним чином: розвернутий доверху профіль із значним піком TNF- α та помірним піком IL-2, а у хворих на негоспітальну пневмонію — розвернутий до низу профіль із значним піком IL-6.

Цитокіновий профіль БАЛ у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом подібний до профілю периферичної крові із відмінністю у значно вищому рівні цитокінів в БАЛ, ніж у крові (в 4–5 разів), за виключенням IL-4 для хворих на негоспітальну пневмонію.

Таблиця 1

Рівні цитокінів в периферичній крові та БАЛ у хворих на туберкульоз та здорових волонтерів, пг/мл

Показник	Хворі на ТБ	Хворі на пневмонію	Здорові	Р		
	1	2	3	Р1–3	Р2–3	Р1–2
TFN- α кров	96,9 $\pm$ 12,1	43,4 $\pm$ 7,8	10,6 $\pm$ 1,9	< 0,05	< 0,05	< 0,05
TFN- α БАЛ	385,1 $\pm$ 50,5*	130,8 $\pm$ 38,8*	28,5 $\pm$ 5,4*	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IFN- γ кров	39,4 $\pm$ 3,7	4,4 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 0,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IFN- γ БАЛ	55,7 $\pm$ 6,8*	4,6 $\pm$ 1,4	4,2 $\pm$ 1,3	< 0,05	> 0,05	< 0,05
IL-6 кров	34,9 $\pm$ 2,5	69,1 $\pm$ 12,7	0,8 $\pm$ 0,2	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IL-6 БАЛ	56,8 $\pm$ 9,2*	160,3 $\pm$ 38,3*	0,9 $\pm$ 0,3	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IL-4 кров	8,8 $\pm$ 1,8	41,9 $\pm$ 6,4	0,1 $\pm$ 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IL-4 БАЛ	6,7 $\pm$ 3,0	13,8 $\pm$ 1,5*	0,4 $\pm$ 0,01	< 0,05	< 0,05	> 0,05
IL-2 кров	21,2 $\pm$ 7,3	11,5 $\pm$ 1,5	1,3 $\pm$ 0,3	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IL-2 БАЛ	85,1 $\pm$ 16,8*	12,2 $\pm$ 3,4	1,6 $\pm$ 0,2	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки: 1)* — рівень показника БАЛ вірогідно відрізняється від такого в крові, $p < 0,05$. 2) р1р3 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 1 та 3 груп; 3) р2р3 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 2 та 3 груп; 4) р1р2 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 1 та 2.

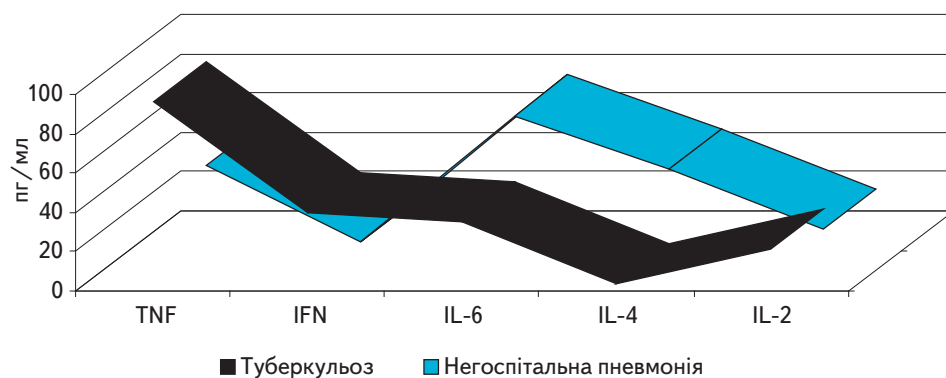


Рис. 1. Цитокиновий профіль периферичної крові у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом

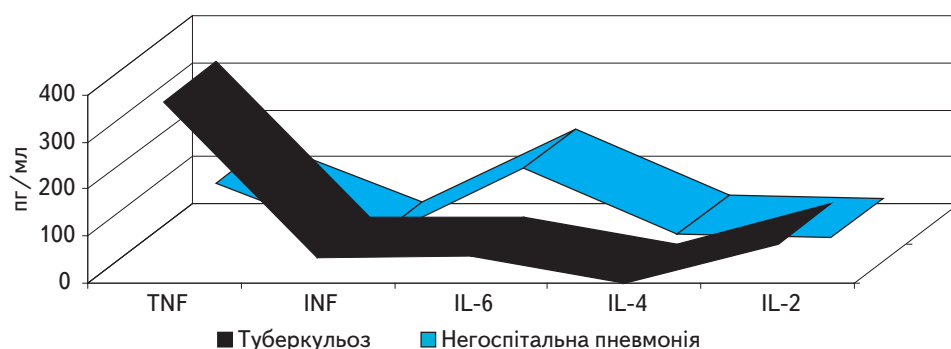


Рис. 2. Цитокиновий профіль БАЛ у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом

Ми встановили, що у хворих на туберкульоз і негоспітальну пневмонію рівень цитокінів в БАЛ суттєво вищий, ніж у крові, крім IL-4, IL-2 у хворих на негоспітальну пневмонію. Ми визначили спонтанний та індукований синтез цих цитокінів макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами (табл. 2, 3).

Спонтанний синтез IL-4 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих із негоспітальною пневмонією підвищений порівняно зі здоровими в крові в 10,3 рази, в БАЛ — в 1,6 рази; у хворих

на туберкульоз відмічали підвищення спонтанного синтезу IL-4 тільки макрофагами периферичної крові в 5,8 рази порівняно зі здоровими. Індуковані макрофаги у хворих на негоспітальну пневмонію, на відміну від здорових осіб, знижують синтез IL-4, що свідчить про виснаження їх резервних можливостей. Джерело IL-4 — макрофаги, гладкі клітки й базофіли, які активуються при контакті з деякими бактеріями й алергенами. IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 реакцій і продукцію INF- γ [6, 7]. Виснаження резервних можливостей мак-

Таблиця 2

Спонтанний та індукований синтез IL-4 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз і негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом та здорових волонтерів, пг/мл

Групи обстежених	Макрофаги периферичної крові		Альвеолярні макрофаги	
	Спонтанний синтез IL-4	Індукований синтез IL-4	Спонтанний синтез IL-4	Індукований синтез IL-4
1. Хворі на туберкульоз	10,5 $\pm$ 3,0	20,6 $\pm$ 3,6	17,1 $\pm$ 2,3	19,4 $\pm$ 1,1
2. Хворі на пневмонію	18,6 $\pm$ 1,1	16,7 $\pm$ 1,0 *	24,8 $\pm$ 0,9	21,9 $\pm$ 0,9*
3. Здорові	1,8 $\pm$ 0,6	18,3 $\pm$ 5,8 *	15,2 $\pm$ 1,1	25,5 $\pm$ 0,7 *
P1P3	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P2P3	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P1P2	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Примітки: 1)* — рівень показника вірогідно відрізняється від такого при спонтанному синтезі, $p < 0,05$; 2) p1p3 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 1 та 3 груп; 3) p2p3 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 2 та 3 груп; 4) p1p2 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 1 та 2 груп.

Таблиця 3

Спонтанний та індукований синтез IL-2 макрофагами периферичної крові та альвеолярними макрофагами у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом та здорових волонтерів, пг/мл

Групи обстежених	Макрофаги периферичної крові		Альвеолярні макрофаги	
	Спонтанний синтез IL-2	Індукований синтез IL-2	Спонтанний синтез IL-2	Індукований синтез IL-2
1. Хворі на туберкульоз	972,5 ± 84,06	1002,5 ± 93,6	108,1 ± 9,3	160,5 ± 19,8*
2. Хворі на пневмонію	972,9 ± 122,3	963,1 ± 84,6	97,1 ± 3,6	127,5 ± 4,9*
3. Здорові	393,2 ± 54,9	1091,7 ± 122,3*	68,8 ± 7,9	97,6 ± 7,4*
p1p3	< 0,05	> 0,05	< 0,05	<0,05
p2p3	< 0,05	> 0,05	< 0,05	<0,05
31p3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітки: 1)* — рівень показника вірогідно відрізняється від такого при спонтанному синтезі, $p < 0,05$; 5) p1p3 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 1 та 3 груп; 6) p2p3 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 2 та 3 груп; 7) p1p2 — ступінь достовірності різниці показників у хворих 1 та 2 груп.

рофагів периферичної крові та альвеолярних макрофагів щодо синтезу IL-4, підтверджує затяжний перебіг запального процесу у хворих.

Висновки

Вміст прозапальних цитокінів у БАЛ, взятого з ураженої сторони, вищий, ніж у крові хворих як на туберкульоз легень, так і на негоспітальну пневмонію (крім IL-4 та INF- γ у хворих на негоспітальну пневмонію).

Цитокіновий профіль Т-лімфоцитів периферичної крові та БАЛ змиву у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію розрізняється, що може бути використаним в якості диференційно-діагностичного критерію. Для хворих із негоспітальною пневмонією характерним є значне підвищення цитокінів Th2 лімфоцитів (ранніх медіаторів) — IL-6 IL-4, тоді як для хворих на туберкульоз — значне підвищення (особливо в БАЛ) цитокінів Th1 лімфоцитів, причетних до формування туберкульозної гранульоми — TNF- α та IL-2.

Для хворих із негоспітальною пневмонією характерним є підвищення цитокінів Th2 лімфоцитів IL-6, IL-4, тоді як для хворих на туберкульоз — значне підвищення (особливо в БАЛ) цитокінів Th1 лімфоцитів INF- γ та IL-2.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония: диагностика и дифференциальная диагностика (начало статьи) [Текст] / А. И. Синопальников // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2003. — № 3. — С. 7–10.
2. Пневмония у больных противотуберкулезного диспансера [Текст] / А. Е. Дитятков и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 9. — С. 23–26.
3. Dynamics of cytokines and role of immunocorrection in nosocomial pneumonia [Text] / V. P. Kuznetsov et al. // Russ. J. Immunol. — 2002. — V. 7, № 2. — P. 151–160.
4. Ferraz, J. C. Immune Factors and Immunoregulation in Tuberculosis [Text] / J. C. Ferraz, F. B. Melo, M. F. Albuquerque // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2006. — V. 39, № 11. — P. 1387–1397.
5. Hamblin, A. S. Lymphokines and interleukins [Text] / A. S. Hamblin // J. Immunol. — 1988. — Suppl. 1. — P. 39–41.
6. Interferon Gamma (IFN γ) & Interleukin-4 (IL-4) Gene Variants & Cytokine Levels in Pulmonary Tuberculosis [Text] / M. Vidyarani et al. // The Indian Journal of Medical Research. — 2006. — V. 124, № 4. — P. 403–410.
7. IL-4 Depletion Enhances Host Resistance and Passive IgA Protection against Tuberculosis Infection in BALB [Text] / S. Buccheri et al. // Eur. J. Immunol. — 2007. — V. 37, № 3. — P. 729–737.
8. Kaufmann, S. H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages [Text] / S. H. Kaufmann // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — V. 61. — Suppl. 2. — P. 54–58.
9. Van der Poll, T. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia [Text] / T. Van der Poll, C. V. Keogh, X. Guirao // J. Infect. Dis. — 1997. — V. 176, № 2. — P. 439–444.
10. Unver E., Yilmaz A., Aksoy F. et al. Does needle size affect diagnostic yield of transthoracic needle biopsy in pulmonary lesions?: Comparison of 18-, 22- and 25-gauge needles in surgical specimens // Respirology. — 2006. — V. 11. — P. 648–651.
11. Winthrop K. L. Risk and Prevention of Tuberculosis and Other Serious Opportunistic Infections Associated with the Inhibition of Tumor Necrosis Factor // Nature Clinical Practice. Rheumatology. — 2006. — Vol. 2, N 11. — P. 602–610.

**ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО
ПРОФІЛЮ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ
ТА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖУ
У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ
ТА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ
ІЗ ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНОЮ МЕТОЮ**

**С. О. Черенько, Н. О. Скороходова,
О. І. Шпак**

Резюме

У 30 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень, 30 хворих із негоспітальною пневмонією та у 10 здорових осіб за допомогою стандартних комерційних наборів для безпосереднього імуноферментного аналізу визначали $\text{TNF-}\alpha$, IL-2, 4, 6 та $\text{IFN-}\gamma$ у крові та бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ). Вміст прозапальних цитокінів в БАЛ, отриманого зі сторони ураження був вищим, ніж у крові як у хворих на туберкульоз, так і пневмонією (окрім IL-2 та $\text{IFN-}\gamma$ у хворих на пневмонію). Цитокіновий профіль Т-лімфоцитів периферійної крові та БАЛ у хворих на туберкульоз і пневмонію різняться, що може бути використано в якості диференціально-діагностичного критерію. Для хворих негоспітальною пневмонією характерним є значне підвищення цитокінів Th2 лімфоцитів IL-6, IL-4, тоді як Th2 лімфоцитів IL-6 IL-4 для хворих на туберкульоз — значне підвищення (особливо у БАЛ) цитокінів Th1 лімфоцитів $\text{TNF-}\alpha$ та IL-2.

**VALUE OF PERIPHERAL BLOOD
AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE
FLUID T- LYMPHOCYTES CYTOKINE PROFILE
FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
AND PNEUMONIA**

**S. O. Cherenko, N. O. Skorohodova,
O. I. Shpak**

Summary

In 30 patients with newly detected pulmonary tuberculosis, 30 patients with pneumonia and 10 healthy controls we determined $\text{TNF-}\alpha$, IL-2, 4, 6 та $\text{IFN-}\gamma$ in blood and bronchoalveolar lavage fluid (BAL) using standard commercial sets for direct immune-enzyme analysis. In BAL the level of proinflammatory cytokines (except $\text{IFN-}\gamma$) was highly increased in comparison with blood in both groups of patients. Cytokine profile of T- lymphocytes from peripheral blood and BAL in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia was different. This can be used as differential diagnostic criteria. In patients with pneumonia there were increased the levels of cytokines of Th2 lymphocytes IL-6 IL-4, in patients with tuberculosis — cytokines of Th1 lymphocytes $\text{TNF-}\alpha$ and IL-2.