

УДК: 616.24-002:616-07+616-08

Диссеминированное поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Н.В. Жукова, В.В. Килесса, М.А. Захарова

Disseminated pulmonary involvement in systemic connective tissue diseases

N.V. Zhukova., V.V. Kilessa, M.A. Zakharova

¹ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь**Ключевые слова:** диссеминированное поражение легких, ВИЧ-инфекция, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани

Синдром диссеминированного поражения легких (*синдром легочной диссеминации*) является клинико-рентгенологический симптомокомплексом, который включает все проявления легочной диссеминации, различные по этиологии и патогенезу.

Под термином «легочная диссеминация» понимают так называемое рассеивание или распространение множества очагов уплотнения различной этиологии в легочной ткани, выявляемых, как правило, при рентгенологическом исследовании больного. Поражение обычно двустороннее, занимает большую часть легких, или тотальное. Рентгенологически различают мелкие (диаметром 0,5-2,5 мм), средние (2,5-5 мм), большие (5-8 мм) и очень большие (8-12 мм) очаги уплотнения легочной ткани.

Наиболее частыми причинами синдрома легочной диссеминации являются:

- инфекционно-воспалительные заболевания и поражения легких бактериальной (включая туберкулез и риккетсиозы), вирусной, грибковой и паразитарной этиологии;
- поражения легких вследствие воздействия профессиональных вредностей – при пневмокониозах, экзогенных аллергических альвеолитах («легкое фермера», «легкое птицевода»), сенная лихорадка);

- метастатические поражения легких при интерстициальных заболеваниях, диффузных заболеваниях соединительной ткани, саркоидозе, системных васкулитах, легочных геморрагических заболеваниях (синдром Гудпасчера, идиопатический гемосидероз легких) и некоторых редких заболеваниях (легочный альвеолярный протеиноз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз);

- радиационные и ятрогенные (медикаментозные) поражения легких.

В зависимости от преимущественной этиологии и/или локализации патологического процесса их можно разделить на 3 основные группы:

- механизмы легочных диссеминаций инфекционного происхождения;
- механизмы легочных диссеминаций опухолевого происхождения;
- механизмы легочных диссеминаций при первичном поражении респираторной (газообменной) зоны легких – интерстициальной ткани и альвеол.

Заболевания из последней группы называются интерстициальными заболеваниями (поражени-

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail crimtj@mail.ua

ями) легких. В эту группу патологических процессов более 100 заболеваний, которые делятся на 2 большие подгруппы – заболевания известной и неизвестной этиологии. Наиболее распространенная классификация интерстициальных поражений легких была предложена Reynolds в 1998 г. В ее основу были положены основные морфологические признаки заболеваний – альвеолит, воспаление интерстициальной ткани с последующими фиброзирующими процессами в легких и наличие/отсутствие гранулем. Общими патогенетическими особенностями интерстициальных заболеваний/поражений легких являются:

- прогрессирующее течение;
- двустороннее поражение легких с развитием легочной диссеминации и диффузного интерстициального фиброза;
- возникновение и прогрессирование тяжелой легочной недостаточности вследствие уменьшения функционирующей дыхательной поверхности легких;
- ведущая роль иммунологических механизмов в патологическом процессе.

Именно иммунологические механизмы вследствие агрессивного экзогенного (вдыхание асбеста, бериллия, различных видов органической и неорганической пыли, бесконтрольное применение антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов, действие (ионизирующей радиации) и эндогенного (аспирация в легкие желудочного содержимого, шоковое состояние различного генеза) воздействия на легкие приводят к возникновению легких – альвеолита. Следствием этого процесса закономерно является фиброзирование интерстициальной ткани легких, уменьшение количества функционирующих альвеол и развитие тяжелой легочной недостаточности.

Альвеолит неизвестной этиологии с поражением легочных сосудов и интерстициальной ткани легких является основным проявлением воспалительного аутоиммунного поражения легких при диффузных заболеваниях соединительной ткани, геморрагических заболеваниях легких (синдром Гудпасчера, идиопатический гемосидероз легких), а также при саркоидозе и гранулематозных васкулитах.

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) являются гетерогенной группой заболеваний, характеризующихся иммунным поражением различных органов и систем. Патология легких развивается с частотой от 15 до 50% в зависимости от формы заболевания и характеризуется вовлечением в процесс дыхательных путей, сосудов, альвеол, интерстиция, плевры.

В основе развития ревматических болезней лежит воспалительный процесс. При этих состояниях нормальный воспалительный процесс не приводит к элиминации этиологических повреждающих агентов, которые в большинстве случаев не известны. Более того, персистенция повреждающего фактора, часто сопровождающаяся нарушением нормальных

механизмов, ограничивающих выраженность воспалительных реакций, приводит к усилению и хронизации воспаления, а, следовательно, к прогрессирующему повреждению тканей, нарушению функции различных органов и систем организма. В развитии воспаления принимают участие различные клетки: нейтрофилы, моноциты, макрофаги, тромбоциты, лимфоциты, а также эндотелий сосудов.

Многосторонний сравнительный анализ поражения легких при системных заболеваниях показал, что эти процессы во многом схожи: при СЗСТ наиболее часто формируется интерстициальная пневмония. Патогенез этого заболевания при СЗСТ связан с иммунными нарушениями, усилением свободнорадикальных реакций, процессов фиброгенеза. Важное значение имеет повышение на территории легочного интерстиция функциональной активности клеток: альвеолярных макрофагов, фибробластов, лимфоцитов. Многочисленными исследованиями показано, что альвеолярные макрофаги имеют ведущее значение для развития межклеточных нарушений вследствие синтеза различных цитокинов (свободные радикалы, фактор некроза опухолей, факторы роста). Появляется все больше данных о роли фибробластов как регуляторов фиброгенеза посредством инсулиноподобного фактора роста. Значительно расширены представления об апоптозе и диспластических изменениях в легких при фиброзирующем альвеолите.

Регуляция сосудистых и клеточных воспалительных реакций осуществляется большим числом биологически активных веществ. Особенность патогенеза сосудистых поражений при ревматических болезнях заключается в том, что наряду с развитием иммунных нарушений под действием цитокинов происходят функциональные и структурные изменения эндотелиальных клеток. Это и является основанием для применения как противовоспалительной, так и нормализующей и восстанавливающей функции эндотелия терапии. В настоящее время известно, что эндотелиальные клетки специфически реагируют на различные молекулярные сигналы, выполняют различные функции: селективные транспортные и барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса и биосинтезе цитокинов, принимают участие в ангиогенезе. При воспалении эндотелий сосудов является одной из основных мишеней действия цитокинов, а сами эндотелиальные клетки активно участвуют в синтезе ряда провоспалительных цитокинов, тем самым поддерживая воспалительную реакцию. Показано, что эндотелий может выступать в роли антигенпрезентирующих клеток, инициируя иммунный ответ против компонентов сосудистой стенки. Эндотелиальные клетки регулируют процессы свертывания крови, адгезии, агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус. Основу тромборезистентности сосудистого эндотелия составляют его антитромбоцитарная и фибринолитическая активность. В норме антикоагулянтный и прокоагулянтный эффекты уравнове-

шены, однако при развитии воспаления этот баланс нарушается. Эндотелиальные клетки участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления: начальной вазодилатации, увеличении сосудистой проницаемости, адгезии, трансмиграции и активации лейкоцитов, ангиогенезе, фиброплазии. Специфические взаимодействия между эндотелиальными клетками и лейкоцитами обеспечивают молекулы адгезии: селектины, интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов. В покое при отсутствии воспаления спонтанная адгезия лейкоцитов к эндотелию и их миграция через эндотелиальный барьер ограничена. Изменения функциональных свойств, а также структуры мембран эндотелиальных клеток, вызванных воздействием цитокинов, могут сохраняться в течение длительного времени, способствуя формированию протромботического провоспалительного состояния, называемого «активация эндотелиальных клеток». Эндотелины относятся к числу наиболее мощных вазоконстрикторов и играют важную роль в регуляции кровотока (снижении тканевой перфузии). Увеличение синтеза эндотелинов отмечено при системной склеродермии (ССД), системной красной волчанке (СКВ), болезни Рейно, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также стимулируется тромбином, $\text{PGF}\beta$, ИЛ1, 6 и $\text{TNF}\alpha$. ИЛ1 и $\text{TNF}\alpha$ обладают выраженной прокоагулянтной активностью, что обусловлено увеличением экспрессии тканевых факторов, снижением продукции тромбомодулина, стимуляцией выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена.

Ведущим клиническим проявлением поражения легких при СЗСТ является дыхательная недостаточность, которая характеризуется развитием вентиляционных нарушений преимущественно рестриктивного, реже – смешанного или обструктивного типа (14% случаев). При физическом обследовании у больных выявляется одышка, в ряде случаев – цианоз, изменения пальцев («барабанные палочки») и ногтей («часовые стекла»). При равной продолжительности заболевания легких тяжесть дыхательных нарушений больше выражена при системной склеродермии (ССД) и ревматоидном артрите (РА). Рентгенологически обнаруживаются усиление интерстициального легочного рисунка и буллезная его деформация, вследствие чего появляется картина сотового легкого: чередование очагов склероза и эмфиземы, напоминающее пчелиные соты или матовое стекло. Наиболее информативный из неинвазивных методов диагностики поражения легких при СЗСТ – компьютерная томография (КТ). В последние годы разрешающая способность КТ значительно повысилась благодаря использованию различных программ анализа изображений. КТ используется для ранней диагностики поражения легких при СЗСТ, позволяет оценить активность воспаления и фиброза, что важно для определения эффективности терапии.

Изучение цитологической картины бронхоальве-

олярной лаважной жидкости показывает преобладание лимфоцитов или смешанного – нейтрофильно-лимфоцитарного характера лаважки. Помимо этого, в лаважной жидкости определяется высокая по сравнению с контрольными данными генерация альвеолярными макрофагами активных форм кислорода, фибронектина, фактора некроза опухолей, инсулиноподобного фактора роста. В группе больных с высокими показателями функциональной активности альвеолярных макрофагов чаще отмечается быстро прогрессирующее течение болезни.

«Золотым стандартом» диагностики поражения легких при СЗСТ является открытая биопсия легкого. При морфологическом исследовании устанавливают стадию болезни, вариант течения, особенности легочных изменений, свойственных вариантам системного заболевания. Биопсия облегчает разработку рациональных подходов к терапии, позволяет точнее определить прогноз.

Особое место среди ревматических болезней занимает ССД, первым и важнейшим прогностическим фактором которой является выраженность васкулопатии. Главным и наиболее распространенным синдромом при ССД является синдром Рейно, в развитии которого играют роль аутоиммунное воспаление, фиброз и нарушение микроциркуляции. При сосудистых поражениях возникает дисбаланс вазоактивных медиаторов: снижается экспрессия простаглицлиносинтетазы, и следовательно, простаглицлина, повышается уровень тромбоксана, увеличивается экспрессия эндотелина, снижаются экспрессия NO-синтетазы и уровень серотонина в крови, что приводит к ремоделированию сосудов и усугубляет состояние пациента. В настоящее время установлена роль данных медиаторов в развитии легочной патологии и, в частности, легочной гипертензии при ревматических заболеваниях, особенно при системной склеродермии.

Но для клинициста все многообразие патофизиологических механизмов заболевания меркнет у постели больного.

Нами наблюдалась пациентка О., 55 лет, поступившая в пульмонологическое отделение 7й городской больницы г. Симферополя с жалобами на повышение температуры тела до 38°C , одышку при незначительной физической нагрузке, редкий малопродуктивный кашель, выраженную слабость. При опросе стало известно, что данное состояние у пациентки развилось постепенно в течение 3-4 недель, после перенесенного ОРВИ, которое она лечила самостоятельно; также больная в течение 6 лет страдает системной склеродермией по поводу которой последние 2 года получает иммуносупрессивную терапию – медрол 4 мг в сутки.

После проведения уточняющих исследований по данным компьютерной томограммы органов грудной клетки – признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, единичные очаги в правом легком (неспецифические гранулемы), лимфаденопатия средостения.

ОАК: Нв – 80,9 г/л; Лей – $9,1 \times 10^9$ /л; Эр – $2,88 \times 10^{12}$ /л; ц.п. 0,84, э – 0%, п-7%, с-87%, л-5%, м-1%. СОЭ – 70 мм в час.

ОАМ: сахар – положительный, белок – 0,66 г/л, Лей – 14-16 в поле зрения, Эр – неизменные – 8-16 в поле зрения, измененные – 12-14 в поле зрения.

СЭБ – 0,024 г/л.

Мочевина крови – 25,3 ммоль/л; креатинин крови – 640 мкмоль/л; АЛТ – 0,51 мкмоль/л/час; АСТ 0,32 мкмоль/мл/час; билирубин общий – 11,5 мкмоль/л; непрямо – 3,0 мкмоль/л; прямой 8,5 мкмоль/л.

Коагулограмма – ПТИ-100%, фибр А- 3,55, фибр Б – отриц.

Ревмопробы: СРБ +++++, серомукоиды – 8,9 ЕД, гаптоглобин – 1,8 г/л.

Общий белок – 59 г/л.

А/Т к ВИЧ – отрицательные.

ЭКГ – ритм синусовый, ЭОС отклонена влево.

Был поставлен диагноз: системная склеродермия, хроническое течение, активная фаза 1 степени активности. Синдром гормональной зависимости. Двусторонний пневмонит (пневмония?). ХБП V стадия. Хронический вторичный гломерулонефрит, мочевого синдром.

На фоне проведенного лечения: цефепим 2 г в сутки, левофлоксацин 500 мг в сутки, преднизолон 120 мг в/в капельно, медрол 16 мг, реосорбилакт, омепразол 40 мг в/в струйно, тиотриазолин 4 мл, фуросемид 40 мг, состояние больной в первые дни терапии незначительно улучшилось – прекратился кашель, нормализовалась температура тела; однако на третий день появилась выраженная тошнота, усилилась слабость вплоть до невозможности подняться с постели, появилась боль в поясничной области с обеих сторон, а также в правой подвздошной области, артериальное давление повысилось до 150/90 мм.рт.ст. В общеклиническом анализе крови: Нв – 70 г/л; Лей – $8,8 \times 10^9$ /л; Эр – $2,49 \times 10^{12}$ /л; ц.п. 0,84, п-7%, с-76%, л-13%, м-4%. СОЭ – 65 мм/ч; мочевины крови – 29,5 ммоль/л, креатинин крови – 814 мкмоль/л.

Были также проведены следующие исследования:

ФГДС

Пищевод свободно проходим. Кардия смыкается полностью. Складки желудка продольные, эластичные, свободно расправляются воздухом. В полости желудка небольшое количество желчи. Слизистая желудка розовая с крупноочаговой гиперемией в антральном отделе. Привратник округлой формы, периодически зияет. Луковица не деформирована, слизистая ее розовая с мелкоочаговой гиперемией. В 12 перстной кишке умеренно выраженный синдром «манной крупы». Заключение: эритематозная гастробульбопатия. Слабо выраженный ДГР. Косвенные признаки панкреатита.

Узи почек

пр. почка – контур нечеткий, 98x39 мм, паренхима толщиной 13 мм, структура ее неоднородная, эхогенность повышена. У верхнего полюса киста диаметром 14 мм, в средней трети диаметром 10 мм. ЧЛС не расширена, уплотнена, граница ЧЛС с паренхимой слабо выражена.

Левая почка – контуры нечеткие: 101x48 мм. Контуры волнистые. Паренхима толщиной 15 мм, структура диффузно неоднородная, эхогенность повышена, граница ее с ЧЛС размытая, нечеткая. В паренхиме мелкие кисты диаметром до 8 мм и кальцинаты диаметром до 4 мм. ЧЛС не расширена, уплотнена, содержит несколько синусных кист диаметром 15 мм. Конкрементов более 4 мм не обнаружено.

УЗИ ОБП

Поджелудочная железа – не увеличена (26x13x23 мм), структура однородна, равномерно повышенной эхогенности. Вирсунгов проток не расширен.

Печень – не увеличена (77x128 мм). Структура ее не однородна, обычной эхогенности. Желчные протоки и портальная вена не расширены.

Желчный пузырь – типичной формы 75x25 мм, стенка уплотнена, умеренно утолщена до 5 мм, желчи содержит мало, в просвете смещаемый конкремент 32 мм.

Селезенка не увеличена, длиной 110 мм, однородна. Селезеночная вена не расширена.

УЗИ сердца

диаметр аорты (2,0-3,7) – 3,4

Открытие створок аортального клапана (1,5-2,6) – 2,0

Левое предсердие (1,9-4,0) – 4,5

Конечный диастолический размер ЛЖ (4,9-5,5) – 5,3

Конечный систолический размер ЛЖ (3,5-4,2) – 3,7

Толщина задней стенки ЛЖ (0,6-1,1) – 1,2

Фракция выброса (более 50%) – 56%

Передне-заднее укорочение ЛЖ (28-41%) – 31%

Диаметр ПЖ (1,72,6) – 2,6

Легочная артерия – норма

Спектральный доплерограф: патологических потоков крови не выявлено.

Заключение: дилатация полости ЛП. Стенки аорты и створки АК уплотнены, открытие их достаточное. Структура других клапанов сердца не нарушена. Перегородки представляются непрерывными. Явных нарушений сегментарной сократимости на момент осмотра не выявлено. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, преимущественно МЖП. Сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена. В полости перикарда свободной жидкости нет.

К лечению были добавлены: фозикард 10 мгх 1 раз в сутки, энтеросгель по 1 ст. ложке – 3 раза в сутки, дуфалак по 20 мл утром, бифилакт – экстра 1 капс. 3 раза в сутки, фолиевая кислота 1 табх3 раза в

сутки, эповитан 2000 ЕД 1 раз в неделю. Также была проведена гемотрансфузия отмытыми эритроцитами.

На фоне проведенного лечения общее состояние больной значительно улучшилось: восстановилась физическая активность, появился аппетит, исчезли тошнота, боль в поясничной области, нормализовалось артериальное давление.

При выписке из стационара в общем анализе крови Нв- 96, 4 г/л. Лей- $7,4 \times 10^9$ /л, Эр - $3,53 \times 10^{12}$ /л, ц.п - 0,96, э-1%, п-10%. С-58%. Л-25%, м-5%. СОЭ - 16 мм в час.

Глюкоза крови - 5,6 ммоль/л; гликемический профиль: 4,7-5,2-5,3-5,7 ммоль/л.

ОАМ - удельный вес 1010, реакция щелочная, белок 1,65 г/л, сахар отрицательный, эпителий - небольшое количество. Лей-3-5 в поле зрения, Эритроциты неизмененные 1-2 в поле зрения, измененные 0-1-2. Соли оксалаты.

СЭБ - белок 0,07 г/сутки.

Моча по Нечипоренко - Лей - $6,9 \times 10^6$ /л, Эр - $27,0 \times 10^6$ /л.

Посев мочи - Kl. pneumoniae $\times 10^8$.

Мочевина - 26,0 ммоль/л, креатинин - 350 мкмоль/л.

Проба Реберга - креатинин крови - 0,350 мкмоль/л, креатинин мочи - 8,0 ммоль/л, клубочковая фильтрация - 10,0 ммоль/л, канальцевая реабсорбция - 95,8%. Минутный диурез 0.416 мл.

Проба по Зимницкому: дневной диурез - 320 мл, ночной диурез - 440 мл, суточный диурез - 760 мл, удельный вес 1010-1011.

КТ ОГК : очаговых и инфильтративных теней не обнаружено.

Пациентка была выписана под наблюдение участкового терапевта. Лечение, начатое в больнице, было рекомендовано продолжить.

Данная история болезни демонстрирует сложную клиническую ситуацию, сущность которой сводится к тому, что у больной системной склеродермией, «склеродермической почкой», хронической легочной недостаточностью, гормонозависимостью, возникла неспецифическая пневмония. Клинически очевидно, что речь шла о пневмонии на фоне иммунодефицита, повлекшая, в свою оче-

редь, обострение основного заболевания, о чем нам указывает существенная гиперкреатинемия, которая уменьшилась в процессе лечения. В плане дифференциальной диагностики также обсуждался синдром Гудпасчера, однако ни биопсия почки, ни биопсия легкого по ряду обстоятельств произведены не были. Но и в случае доказательства синдрома Гудпасчера, принципы лечения были бы такими же, как и при системной склеродермии, иммунодефицитной пневмонии. Вместе с этим, данный пример еще раз демонстрирует тот факт, что нозологические формы заболеваний соединительной ткани не являются клинико-лабораторно четко-очерченными болезнями особенно там, где нет гистологического подтверждения диагноза или он является сложными и для патоморфолога.

В таком случае есть основания предложить следующий диагностический алгоритм: диссеминированное поражение легких - компьютерная томограмма органов грудной клетки с усилением - антитела к ВИЧ - исследование мокроты и бронхоальвеолярных смывов, естественно включая поиск микобактерий туберкулеза - «ревматологическая панель» - трансторакальная биопсия легкого и лимфоузлов.

Литература

1. Насонова В.А. Ревматические болезни М., «Медицина», 1997.
2. Клиническая ревматология - руководство для практических врачей - под ред. В.И. Мазурова - Санкт-Петербург, Фолиант, 2001 г.
3. Сахарчук П.П., Пльницкий Р.П. Воспалительные заболевания легких и плевры: дифференциальная диагностика и лечение. - К.: Книга плюс, 2006. - 296 с.
4. Яхонтова О.П., Рутгайзер Я.М., Валенкович Л.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов заболеваний внутренних органов. 2-е изд., перераб. II доп. - СПб.: Издательство ДЕАН, 2002. - 408 с.
5. Дзяк Г.В. Поражение органов дыхания в ревматологической практике // Укр.пульмон.журн. - 2000. - № 1. - С. 5-11.
6. Schuurawitzki H., Stiglbauer R., Graninger W., et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis/High resolution CT versus radiography// Radiology.-1990.-V.176.-P.755-759.
7. Плькович М.М. Интерстициальные болезни легких. В кн. Заболевания органов дыхания. С.Пб. -1998. - с.109-318.
8. Шмелев Е.П. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы РМЖ том 9, № 21, 2001 г.
9. Costabel U, du Bois RM, Egan JJ. Diffuse parenchymal lung disease. Prog Respir Res. Basel. Karger, 2007, vol. 36, pp 2-10.

Диссеминированное поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Н.В. Жукова, В.В. Килесса, М.А. Захарова

Диссеминированные поражения легких является проблемной стороной пульмонологии. На основании многолетней практической деятельности позволим себе сформулировать следующие рекомендации для верификации причин диссеминированного поражения легких: компьютерная томограмма

органов грудной клетки с усилением - антитела к ВИЧ - исследование мокроты и бронхоальвеолярных смывов, естественно включая поиск микобактерий туберкулеза - «ревматологическая панель» - трансторакальная биопсия легкиe и лимфоузлов.

Ключевые слова: диссеминированное поражение легких, ВИЧ-инфекция, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани.

Дисеміноване ураження легень при системних захворюваннях сполучної тканини

N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, M.A. Zakharova

Дисеміновані ураження легень є проблемною стороною пульмонології. На підставі багаторічної практичної діяльності дозволимо собі сформулювати наступні рекомендації для верифікації причин дисемінованого ураження легень: комп'ютерна томограма органів грудної клітини з посиленням – антитіла до ВІЛ – дослідження мокротиння і бронхоальвеолярний змивів, природно включаючи пошук микобактерій туберкульозу – «ревматологічна панель» – трансторакальна біопсія легені і лімфовузлів.

Disseminated pulmonary involvement in systemic connective tissue diseases

N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, M.A. Zakharova

Disseminated pulmonary lesions are problematic side pulmonology. Based on years of practice allow ourselves to make the following recommendations for the verification of the causes of disseminated lung disease: CT scan of the chest with amplification – antibodies to HIV – sputum and bronchoalveolar lavage, of course including the search of Mycobacterium tuberculosis – “Rheumatic panel” – transthoracic lung biopsy and lymph nodes.