

РОЛЯ НА ПРОФЕСИОНАЛНИТЕ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА НЯКОИ АВТОИМУННИ БОЛЕСТИ

Е. Петрова

Център по професионални болести,
Клиника по професионални заболявания, МБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

ROLE OF OCCUPATIONAL RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF SOME AUTOIMMUNE DISEASES

E. Petrova

Centre of Occupational Diseases, Medical Faculty, Medical University,
Clinic on Occupational Diseases, University Hospital "Sv. Ivan Rilski" – Sofia

Резюме: Целта на представения материал е да се проучат и анализират литературните данни, охарактеризиращи етиологичната роля на неорганичните прахове и други професионални фактори при някои автоимунни болести. Проучени са данните от 37 публикации и обзори от последните 30-40 години. Професионалните фактори на замърсяване (кварц, азбест, други силикати, метали, органични разтворители, UV лъчения) и други играят важна етиологична роля при някои автоимунни болести (синдром на Caplan – CS, прогресивна системна склероза – SSc, синдром на Erasmus – ES, системен лупус еритематозус – SLE, грануломатоза на Wegener – WG, полиартеритис нодоза – PAN, синдром на Goujerot-Sjögren – SGS). Биологичните реакции към силиций са свързани със стимулиране на имунната система, но молекулните механизми на системния автоимунитет са в голяма степен неизяснени. Смята се, че силиций е патоген-свързан молекулен модел при присъствие на генетична предиспозиция. При силициева експозиция са намерени HLA-A2-A31, HLA-B51-B18 и HLA-DR3-DR11 хаплотипове, част от които са свързани с възприемчивост към автоимунни болести. Макрофагите играят ключова роля в патогенезата на болестите, свързани със силициева експозиция. Кварцът първоначално стимулира, а по-късно причинява смърт на макрофагите. Те отделят цитокини IL-1 и TNF с последващо активиране на фибробластите и формиране на фибро-хиалинна тъкан. Важна роля върху CS при кварц-експонирани индивиди играят генетичните фактори и имунната реактивност. При експериментални проучвания на SLE е доказан адювантен ефект на кварца и повишено генериране на апоптотичен материал. Едно проучване отчита връзка на SLE с експозиция на пестициди. При генетично предразположени кварц-експонирани индивиди с WG е установена свръхпродукция на кислородни радикали, инфламаторни цитокини, отключване на имунен механизъм, екзоцитоза на proteinase-3 и поява на миелопероксидазни антигени по повърхността на полинуклеарните неутрофили. Професионалните фактори (кварц, азбест, други силикати, метали, органични разтворители, UV лъчения) и други играят важна роля при редица автоимунни болести (CS, SSc, ES, SLE, WG, PAN, SGS). При SSc се подозират и въздействия на пластмаси, вибрации и пушеци от заваръчни дейности. Необходим е позадълбочен анализ на производствените експозиции, епидемиологията и патогенетичните механизми при автоимунни болести с оглед оценка на професионалния им характер. Ролята на професионалните експозиции при автоимунните болести е обект на проучвания на епидемиолози, генетици, ревматолози и специалисти по професионални болести.

Ключови думи: кварц, азбест, органични разтворители, пестициди, автоимунни болести

Адрес за кореспонденция: Проф. д-р Елисавета Петрова, дмн, Клиника по професионални заболявания, Университетска болница „Свети Иван Рилски“, бул. „Акад. Иван Гешов“ № 15, 1431 София, e-mail адрес: mdepetrova@yahoo.com

Summary: The aim of the paper is to study and to analyze the literature data, characterizing the etiological role of the non-organic dusts and other professional factors in some autoimmune diseases. Data of 37 publications and reviews from the last 30 – 40 years were studied. The occupational risk factors (quartz, asbestos, silicates, metal dusts as well as organic solvents, and UV radiation) etc. play an important etiological role in formation of some autoimmune diseases (Caplan's syndrome – CS, progressive systemic sclerosis – SSc, Erasmus syndrome – ES, systemic lupus erythematosus – SLE, Wegener's granulomatosis – WG, polyarteritis nodosa – PAN, Goujerot-Sjögren syndrome – SGS). The biological reactions due to silica are connected to stimulation of the immune system, but the molecular mechanisms of the system autoimmunity are not definitely clear. Investigators consider silica a pathogen related molecular model, which plays an important role in presence of genetic predisposition. HLA-A2-A31, HLA-B51-B18 and HLA-DR3-DR11 haplotypes are found in quartz exposed individuals. A part of individuals reveal predisposition to autoimmune diseases. The macrophages play a key role in the pathogenesis of the quartz induced diseases. The silica particles influence macrophages, and they release active oxygen radicals and inflammatory cytokines, which provoke immunological

mechanism. Initially quartz induces stimulation of the macrophages, and later provokes their death; they produce cytokines IL-1 and TNF, following by activation of the fibroblasts, and fibro-hyaline tissue formation. Genetic factors and immune mechanisms play an important role in CS in quartz exposed individuals. Experimental studies investigating SLE established that quartz provokes parallel adjuvant effect and generates apoptotic material. A case report reveals a relationship between SLE and pesticide exposure. In genetic predisposed quartz exposed individuals, there have been found high production of oxygen radicals, as well as inflammatory cytokines, induction of immune reaction, exocytose of proteinase-3 and appearance of myeloperoxidase antigens on the surface of the polynuclear neutrophils. The occupational risk factors (quartz, asbestos, other silicates, metal particles, organic solvents, UV radiation etc) play an important role as etiological factor in patients with different autoimmune diseases (CS, SSc, ES, SLE, WG, PAN, and SGS). In cases with SSc, some authors suspect influences of plastics, vibrations and welders' fumes as well. It is necessary to be done a deeper analysis on the occupational risk factors' exposure, as well as on epidemiology and pathogenesis of the autoimmune diseases for assessment their occupational etiology. The role of the occupational factors in patients with autoimmune diseases should be a study object of epidemiologists, geneticists, rheumatologists and experts in occupational diseases.

Key words: quartz, asbestos, organic solvents, pesticides, autoimmune diseases

Address for correspondence: Prof. Elisaveta Petrova, MD, PhD, DSc, Clinic on Occupational Diseases, University Hospital "Sveti Ivan Rilski", 15 Acad. Ivan Geshov Blvd., Bg – 1431 Sofia, e-mail mdepetrova@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Приблизително 2% от населението в Европа и Северна Америка боледуват от системни ревматични болести, като ревматоиден артрит, системен lupus erythematosus (SLE) и системна склероза. През последните десетилетия нарасна броят на съобщенията за ролята на екзогенните фактори (неорганични минерални, метални прахове, органични разтворители и др.) при появата и развитието на някои автоимунни болести, като ревматоиден артрит (RA), системна склероза (SSc), системен лупус еритематозус (SLE), грануломатоза на Wegener (WG) и др. [1-37].

ЦЕЛ

Да се проучат и анализират литературните данни, охарактеризиращи етиологичната роля на неорганичните прахове и други професионални фактори при някои автоимунни болести.

МАТЕРИАЛ

Проучени са данните от 37 публикации и обзори от последните 30-40 години.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Кристалинният силициев диоксид (кварцът) е най-известният екзогенен етиологичен професионален фактор за редица системни автоимунни болести, като системна склероза (SSc) – Erasmus syndrome, синдром на Caplan-Colinet [19]. Напоследък се предполага етиологична роля на кварца при синдрома на

Goujerot-Sjögren, polyarteritis nodosa и системен lupus erythematosus [19, 25]. Смята се, че поради редуция на туморния имунитет кварцът и азбестът увреждат имунокомпетентните клетки и причиняват автоимунни и малигнени болести (белодробен карцином, малигнен мезотелиом) при експонирани работници [29].

Синдром на Caplan (CS)

Представлява рядка имунна болест, протичаща със серопозитивен ревматоиден артрит, свързан с пневмокониоза, манифестирана рентгенологично с множество пръснати, добре ограничени хомогенни овални сенки, откривани при миньори от антрацитни въглищни мини и други работници, експонирани на кварц и азбест. Важна роля при болестта играят някои генетични фактори и имунната реактивност при експонираните лица [23]. При изследване [29] на заболяемостта от съединителнотъканни болести при 583 силикозно болни мъже, при 24 души е открит ревматоиден артрит (RA), при 1 – SSc, и при 1 – системен лупус еритематозус (SLE). Болестността от RA е 5.2%, от SSc – 0.2%, а от SLE – 0.2%. Установен е 2.5-15 пъти повишен риск от съединителнотъканни болести в сравнение с общата популация. Въпреки по-широко описваната връзка между SSc и силикозата заболяемостта от RA е значително по-висока [29]. Сред 68 работници, експонирани на прах от каолин, при двама е намерен CS, съчетан с пневмокониозата каолиноза [34]. При силициева експозиция са открити HLA-A2-A31, HLA-B51-B18 и HLA-DR3-DR11 хаплотипове, част от които са свързани с възприемчивост към автоимунни болести. При шестмесечно наблюдение на болен

с RA, при адекватна протекция без лечение, е установено изчезване на симптомите, негативизиране на Waaler-Rose реакцията и ревматоидния фактор [15]. При рентгенови, ревматологични, имунологични, сърдечно-съдови, патофизиологични и патоанатомични белодробни изследвания на 13 болни с CS се установява: 1) липсваща корелация между продължителността на силициевата експозиция и степента на рентгеновите промени; 2) позитивиран ревматоиден фактор; 3) бърза прогресия на рентгеновите и патоанатомичните находки при част от болните; и 4) липсваща корелация между степента на промяна в ревматоидните параметри и прогресията на рентгеновите находки. Силицийът въздейства като адювант и повлиява антиген-антитяло реакцията, но не дава отражение върху ревматоидните параметри. Рентгеновото изследване остава най-чувствителният метод за проследяване на болестта [34]. При отворена белодробна биопсия на 56-годишен мъж с RA, манифестиран с неясни туморообразни рентгенови сенки, са установени патологични находки от ревматоидни нодули и пневмокониоза, типични за CS, причинен от 16-годишна производствена експозиция на силиций и железен прах при работа в леярна. Белодробните находки се предшестваха от ставни симптоми [37]. При 28-годишна зъботехничка, непушачка, са описани епизодична слабост, артралгии, болки, подуване и скованост на пръстите, диспнея, кашлица, положителна Waaler-Rose реакция и нарастващ ревматоиден фактор. Диагностициран е ревматоиден синдром с интерстициални белодробни промени, свързани със смесена силициева експозиция от работа със зъбна керамика [15]. Симптомите, причинени от силициева експозиция при работа със зъбни керамични продукти, се интерпретират като свързани с професионална болест на зъботехниците. Препоръчва се наблюдение на работещите в условия на риск [15]. Въпреки че ревматоидният артрит и пневмокониозите поотделно се откриват относително често, комплексната болест (CS) се диагностицира рядко [37].

Вегенерова грануломатоза (WG)

Представлява рядка болест с неясна етиология, характеризирана с грануломатозен васкулит в горните дихателни пътища, белите дробове и бъбреците. Някои проучвания показват връзка на кварца с WG [19]. При генетично предразположени лица силициевите частици освобождават кислородни радикали и

инфламаторни цитокини, отключващи имуноен механизъм. По-късно може да възникне екзоцитоза на proteinase-3 и да се открият миелопероксидазни антигени по повърхността на полинуклеарните неутрофили [19].

Системна склероза (SSc)

SSc е рядка автоимунна съединителнотъканна болест с мултиорганно включване и патофизиология, базирана на механизми, свързани с генетична предиспозиция и влияние на редица екзогенни фактори [1, 11]. Някои автори свързват тежестта на SSc с присъствие на разпространени или дифузни кожни лезии, белодробно включване и имунологични промени, свързани с производствена експозиция [17]. Отключваща роля могат да играят множество екзогенни фактори, включително кварц, хлорни разтвори, заваръчни пушеци и органични разтворители [1]. Първото съмнение за етиологична роля на кварца при SSc датира от 1917 г. [17]. Ролята на токсичните фактори се дискутира в няколко case-control проучвания [11]. Повечето изследвания отчитат връзка между работа в минния добив и SSc [33]. Проучване върху 82 случая с SSc установява, че 10% от пациентите са били професионално експонирани на кварц [11]. В Малайзия е описан случай на SSc при 51-годишен кварц-експониран китаец [2]. При анализ на смъртни актове от 25 щата в САЩ за периода 1985-1992 г. е установена повишена смъртност от силикоза при силиций-експонирани мъже и жени, работили в неминни производства, но не е отчетена повишена смъртност от SSc [33]. При зъботехник с депониран силициев диоксид, метални частици (хром, кобалт, волфрам, винилхлорид) и PVC в белите дробове са установени патологични находки за болест, наподобяваща SSc [16]. При шест случая с SSc сред миньори от две железни мини с висока кварцова професионална експозиция са описани клинични прояви, характерни за силикоза и SSc в различен стадий на развитие (от хистологични изследвания на белодробна тъкан) [18]. Предполага се, че повишената честота на SSc сред миньори е свързана с нивата и особеностите на силициевата експозиция в минната индустрия [11]. Ненапълно изяснена остава етиологичната роля на органичните разтворители, епоксидните смоли, вибрациите и заваръчните пушеци върху SSc [17]. Необходимо е детайлно проучване на професионалната експозиция (работа и почивка) с оглед евентуално приемане на

професионална етиология на болестта и с цел обогатяване на знанията за токсичните въздействия при SSc [11]. Някои автори [11, 17] смятат, че SSc, свързана с експозиция на силиций и органични разтворители, следва да се компенсира като професионална болест. Сериозните патофизиологични проблеми, свързани с въздействие на професионални фактори, изискват превантивни мерки независимо от тяхната цена [16].

Синдромът на Erasmus (ES) представлява генерализирана SSc, причинена от кварцова експозиция със/без присъствие на силикоза [5]. При описание на четири случая с ES е оценена причината за задуха, присъствал по-често при белодробна фиброза, свързана с SSc [5]. Белодробната фиброза при ES се манифестира с прогресивно засилваща се диспнея, фини крепитации, рентгенови находки тип „пчелна пита“ или „матирано стъкло“, разположени предимно в задни белодробни участъци. Тези находки не присъстват при чиста силикоза. Функционалната характеристика на белодробната фиброза при ES се манифестира с неспецифичен, но по-тежък, отколкото при чиста силикоза рестриктивен вентилаторен дефект. При два случая на белодробна фиброза, съчетана със силикоза, бронхоалвеоларният лаваж показва необичайна полинуклеарна неутрофилия. При откриване на крепитации, атипичен характер на пневмокониозата (от белодробна СТ) и необичайна характеристика на БАЛ, в диагностично отношение следва да се има предвид асоциацията пневмокониоза–SSc с белодробна локализация, определяна като ES [5].

Системен lupus erythematosus (SLE)

Представлява тежка автоимунна болест, най-често диагностицирана при женския пол в детска възраст [30]. Развива се при генетично предразположени индивиди, експонирани на един или повече отключващи рискови фактора (хормони, тютюнопушене, инфекции с вирус на Epstein-Barr, кварц и пестициди). Описаните експозиции могат да взаимодействат с множество генетични фактори при формиране на възприемчивостта към SLE [13, 30]. Епидемиологично проучване установява, че кварцовата експозиция в различни индустрии повишава заболяемостта от SLE. По-продължителната кварцова експозиция засилва риска от заболяване [9]. Описание на кварц-експониран болен със SLE, развил белодробни

метастази няколко години след първоначалната диагноза, насочва вниманието на лекарите към връзката SLE–белодробен карцином–силициева експозиция [14]. При анализ на голям брой проучвания за ваймовръзката на SLE с кварцова експозиция, работа с органични разтворители и пестициди е установена умерена до силно положителна корелация между кварц и SLE [26]. При експериментално проучване [26] за ролята на кварца при SLE е доказано, че освен адювантен ефект, силицийт повлиява програмираната клетъчна смърт (аптоза). Към момента само едно епидемиологично проучване [26] отчита връзка на пестицидите със SLE. Препоръчва се да се изясни въздействието и на други професионални експозиции, като азбест, метали и UV лъчения. Качествената и количествената оценка на експозициите е важна за подобряване на дизайна и за по-реалистични констатации при проучванията. Използването на резултатите от предклинични проучвания (напр. високи титри на автоантитела при професионално експонирани групи) може да хвърли светлина върху професионалните детерминанти на автоимунитета и да предостави информация относно прогресията на SLE [26].

Връзка между азбестова експозиция и автоимунни болести

С цел изясняване на връзката между азбестова експозиция и риск от автоимунни болести е осъществено case-control проучване при кохорта от 7307 настоящи и бивши жители на щата Монтана, които са били в контакт с вермикулит, съдържащ азбест, намерен в околната и работната среда в областта. Изследвани са системните автоимунни болести SLE, SSc и RA. Предварителните данни от проучването подкрепят хипотезата за връзка на азбеста с някои автоимунни болести. Уточняването на корелацията азбестова експозиция–белодробна болест ще даде възможност за по-точна оценка на азбестовото въздействие при автоимунни болести [22].

Някои автоимунни увреждания, свързани с комбинирана производствена експозиция

При 63-годишен мъж, експониран на силиций, берилий, разтворители, тежки метали, уран и йонизираща радиация в продължение на 30 години, са установени следните клинични прояви: 1. През 1989 г. по повод болезнени мускулни и кожни лезии болният е биопсиран и е установен левкокластичен васкулит; 2. През 1992

г. Пациентът развива масивна хематурия и диспнея; 3. Кръвните лабораторни резултати показвали концентрация на серумен креатинин 2.1 mg/dl, CUE 61 mm, отрицателни с-антинеутрофилни цитоплазматични антитела (сANCA), положителни рANCA и отрицателни антигломерулни базално-мембранни антитела; 4. Реналната биопсия показва пролиферативен некротизиращ гломерулонефрит; 5. Диагнозата на болния включва микроскопски полиангит, системен некротизиращ васкулит, левкокластичен васкулит и гломерулонефрит [21].

Патогенетични механизми при автоимунни болести, индуцирани от екзогенни фактори, включително силиций

Биологичните реакции към силициев диоксид са свързани със стимулиране на имунната система [4, 28]. От събраните данни за стимулиращия ефект на силиция могат да се направят следните изводи: 1. Молекулните механизми на системния автоимунитет са в голяма степен неизвестни въпреки установената висока заболяемост от тези болести; 2. Силицият се разпознава като патоген-свързан молекулен модел; 3. Допринасящи фактори са генетичната предиспозиция, използването на хормони и факторите от околната среда; 4. Силицият причинява първоначално стимулиране, а впоследствие – смърт на макрофагите; 5. Активираните макрофаги произвеждат цитокини IL-1 и TNF и стимулират фибробластите; 6. Цитокините, продуцирани от активираните макрофаги, въздействат върху дендритните клетки; 7. Последва активиране на придобития имунитет и формиране на фибро-хиалинна тъкан.

Проучване върху 280 болни от SSc с дългогодишна кварцова експозиция и асоциирана силикоза, базирано на лабораторни и клинични изследвания, показва, че силиций-индуцираната и идиопатичната SSc са с подобна патофизиология и маркери, включително васкуларно засягане, имунологични отклонения и дисрегулация на екстрацелуларния матриксен метаболизъм. Допълнителни експериментални данни показват, че кварцът може да активира микроваскуларните ендотелии, мононуклеарните клетки от периферната кръв и кожните фибробласти *in vitro*, главно чрез патофизиологични събития, познати при SSc [3, 12]. Силицият активира експресията на

кръвните моноцити, колагеназната и ICAM-1 експресията [3].

Въпреки че силикозата е свързана с различни имунологични промени, механизмите на имунна дисфункция и дисрегулация, причинени от силициеви частици, са все още неизяснени. Генетично проучване [24] установява, че Fas е добре изучена повърхностна клетъчна молекула, включена в апоптотична пътека, принадлежаща към фамилията рецептори на TNF. Разтворимият Fas (sFas) е алтернативен продукт на Fas гена и предпазва клетките от апоптоза чрез прекъсване на връзката между мембранната форма на Fas гена (mFas) и Fas лиганда. За да се определи ролята на Fas/Fas ligand системата при силиций-индуцирани увреждания, са изследвани Fas и Fas-ligand нивата на експресия при мононуклеарни клетки от периферна кръв на силикозно болни със симптоми на автоимунна болест. Макар релативно експресирания нива на Fas или Fas-ligand гените да не са отчетливо променени, е констатирано, че sFas е доминантно експесиран в сравнение с mFas. Саморазпознаващите се клонове при силикоза оцеляват десетилетия, оставайки незабелязани за механизмите, индуциращи апоптоза. Те продуцират автоантитела и вторично овладяват автоимунната болест [24].

Според Y. Allam и сътр. [1] в патогенетичния механизъм на SSc участват фиброзни гени, TGF-beta регулаторен път, секретирание на аминокиселини, fibrillin-1 ген и други. Данните за васкулопатична характеристика на SSc са противоречиви. Генетичните изследвания при SSc могат да хвърлят светлина върху комплексната патофизиология на болестта, да подпомогнат идентифицирането на факторите, предсказващи органно включване, и да подскажат нови стратегии при лечение [1].

Смята се, че клетъчните ядра са прицел на автоантитела при системни автоимунни болести [4, 28]. При проучване на обща човешка популация без данни за системни автоимунни болести са открити двойно повишени титри на антинуклеарни антитела при експонирани на кварц, пестициди и слънчева светлина. Приема се, че професионалните експозиции могат да въздействат върху експресията на антинуклеарните антитела. За да се изяснят интимните механизми на въздействие на факторите от околната среда върху експресията на автоантителата и ролята на последните върху появата и прогресията на автоимунните

болести, е необходимо извършване на по-обширни проучвания с насоченост към експозициите [7].

При case-control проучване е дискутирана ролята на туберкулозата и позитивността на антинеутрофилните цитоплазмени антитела (ANCA) за поява на васкулит при кварц-експонирани лица. Установено е, че силицийт може да причини ANCA свързан васкулит чрез ендотелно увреждане от свободните кислородни радикали, генерирани от фагоцитите при Th1 диференциация и ексцесивна IL-12 продукция. Честотата на туберкулозата е сигнификантно по-висока при васкулит. Предварителни проучвания при хора установяват чести находки от ANCA при силиций-експонирани индивиди с прекарана туберкулоза. Следва да се направят по-обширни бъдещи проучвания в тази посока [31].

ИЗВОДИ

1. Професионалните фактори (кварц, азбест, други силикати, метали, органични разтворители, UV лъчение) и други могат да играят важна роля при редица автоимунни болести (CS, SSc, ES, SLE, WG, PAN, SGS). При SSc се подозират и въздействия на пластмаси, вибрации и пушеци от заваръчни дейности.

2. Необходим е по-задълбочен анализ на производствените експозиции, епидемиологията и патогенетичните механизми при автоимунни болести с оглед оценка на професионалния им характер.

3. Ролята на професионалните експозиции при автоимунните болести е обект на проучвания на епидемиолози, генетици, ревматолози и специалисти по професионални болести.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Allanoire, Y. et al. Genetic basis for systemic sclerosis. – *Joint Bone Spine*, **74**, 2007, № 6, 577-583.
2. Anandan, S. et al. Scleroderma secondary to silica exposure-a case report. – *Singapore Med. J.*, **36**, 1995, № 5, 559-561.
3. Anderegg, U., A. Saalbach et U. F. Haustein. Chemokine release from activated human dermal microvascular endothelial cells – implications for the pathophysiology of scleroderma? – *Arch. Dermatol. Res.*, **292**, 2000, № 7, 341-347.
4. Chen, M. et A. von Mikecz. Xenobiotic-induced recruitment of autoantigens to nuclear proteasomes suggests a role for altered antigen processing in scleroderma. – *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1051**, 2005, 382-389.
5. Cointrel, C. et al. Erasmus syndrome: clinical, tomographic, respiratory function and bronchoalveolar lavage characteristics. – *Rev. Mal. Respir.*, **14**, 1997, № 1, 21-26.

6. Cooper, G. S. et C. G. Parks. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. – *Curr. Rheumatol. Rep.*, **6**, 2004, № 5, 367-374.
7. Cooper, G. S. et al. Occupational and environmental associations with antinuclear antibodies in a general population sample. – *J. Toxicol. Environ. Health A*, **69**, 2006, № 23, 2063-2069.
8. Devulder, B. et al. The association: scleroderma-silicosis or Erasmus' syndrome (author's transl). – *Nouv. Presse Med.*, **6**, 1977, № 32, 2877-2879.
9. Finckh, A. et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. – *Arthritis Rheum.*, **54**, 2006, № 11, 3648-3654.
10. Gaultier, J. B. et al. Systemic sclerosis in men. – *Rev. Med. Interne*, **29**, 2008, № 3, 181-186.
11. Granel, B. et al. Occupational exposure and systemic sclerosis. Literature review and result of a self-reported questionnaire. – *Rev. Med. Interne*, **29**, 2008, № 11, 891-900.
12. Haustein, U. F. et U. Anderegg. Silica induced scleroderma-clinical and experimental aspects. – *J. Rheumatol.*, **25**, 1998, № 10, 1917-1926.
13. Hrycek, A., M. Olszanecka-Glinianowicz et P. Zyciński. Diagnostic difficulties discussed in the case of the patient exposed to dust of silica with systemic lupus erythematosus and lung cancer. – *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **117**, 2007, № 3, 49-52.
14. Hrycek, A. et M. Olszanecka-Glinianowicz. Silicosis and systemic lupus erythematosus – case report. – *Pol. Merkur. Lekarski*, **139**, 2008, № 4, 18-19.
15. Iannello, S. et al. Systemic sclerosis (scleroderma) in two iron ore mines. – *Occup. Med. (Lond)*, **49**, 1999, № 3, 161-169.
16. Leclerc, P. et al. Erasmus syndrome in a dental technician. Importance of the prevention of occupational hazards. – *Ann. Med. Interne (Paris)*, **134**, 1983, № 7, 653-655.
17. Magnant, J. et E. Diot. Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors. – *Presse Med.*, **35**, 2006, № 12 Pt 2, 1894-1901.
18. Martin, J. R. et al. Systemic sclerosis (scleroderma) in two iron ore mines. – *Occup. Med. (Lond)*, **49**, 1999, № 3, 161-169.
19. Moulin, P. et M. P. Lehucher-Michel. Wegener's disease and exposure to silica. Study of the physiopathological mechanisms. – *Presse Med.*, **33**, 2004, № 19 Pt 1, 1349-1351.
20. Molokhia, M. et P. McKeigue. Systemic lupus erythematosus: genes versus environment in high risk populations. – *Lupus*, **15**, 2006, № 11, 827-832.
21. Mulloy, K. B. Silica exposure and systemic vasculitis. – *Environ. Health Perspect.*, **111**, 2003, № 16, 1933-1938.
22. Noonan, C. W. et al. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. – *Environ. Health Perspect.*, **114**, 2006, № 8, 1243-1247.
23. Ondrasik, M. Caplan's syndrome. – *Baillieres Clin Rheumatol*, **3**, 1989, 1, 205-10.
24. Otsuki, T. et al. Soluble Fas mRNA is dominantly expressed in cases with silicosis. – *Immunology*, **94**, 1998, № 2, 258-262.
25. Otsuki, T. Immunological effects of silica and asbestos. – *Cell Mol. Immunol.*, **4**, 2007, № 4, 261-268.
26. Parks, C. G. et G. S. Cooper. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus. – *Autoimmunity*, **38**, 2005, № 7, 497-506.
27. Parks, C. G. et G. S. Cooper. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in popula-

- tion- and clinic-based studies. – *Lupus*, **15**, 2006, № 11, 728-736.
28. Pernis, B. Silica and the immune system. – *Acta Bio-med.*, **76**, 2005, Suppl. 2, 38-44.
29. Rosenman, K. D., M. Moore-Fuller et M. J. Reilly. Connective tissue disease and silicosis. – *Am. J. Ind. Med.*, **35** 1999, № 4, 375-381.
30. Simard, J. F. et K. H. Costenbader. What can epidemiology tell us about systemic lupus erythematosus? – *Int. J. Clin. Pract.*, **61**, 2007, № 7, 1170-1180.
31. Stratta, P. et al. The role of metals in autoimmune vasculitis: epidemiological and pathogenic study. – *Sci. Total Environ.*, **270**, 2001, № 1-3, 179-190.
32. Unge, G. et C. Mellner. Caplan's syndrome - a clinical study of 13 cases. – *Scand. J. Respir. Dis.*, **56**, 1975, № 6, 287-291.
33. Walsh, S. J. Effects of non-mining occupational silica exposure on proportional mortality from silicosis and systemic sclerosis. – *J. Rheumatol.*, **26**, 1999, № 10, 2179-2185.
34. Wells, I. P., R. C. Bhatt et M. Flanagan. Kaolinosilicosis: a radiological review. – *Clin. Radiol.*, **36**, 1985, № 6, 579-582.
35. Xiong, M. et al. Differential dynamic properties of scleroderma fibroblasts in response to perturbation of environmental stimuli. – *PLoS ONE*, **3**, 2008, № 2, e1693.
36. Yasuda, M. et al. Coincidental association of mycosis fungoides and occupational systemic sclerosis? – *J. Dermatol.*, **35**, 2008, № 1, 21-24.
37. Zielonka, T. M. et al. Caplan's syndrome: case report. – *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **114**, 2005, № 2, 779-784.

Постъпила – 24.09.2008 г.