

Iwona Idec-Sadkowska

Ryszard Andrzejak

Jolanta Antonowicz-Juchniewicz

Beata Kaczmarek-Wdowiak

PRÓBY LECZENIA PRZYCZYNOWEGO PYLICY KRZEMOWEJ

TRIALS OF CASUAL TREATMENT OF SILICOSIS

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Wywołane krzemionką uszkodzenie płuc i rozwój pylicy jest istotną chorobą zawodową. Nagromadzenie i osadzanie się wdychanego pyłu, zawierającego cząstki krzemionki krystalicznej, w tkance płucnej powoduje przewlekłą chorobę płuc, charakteryzującą się włóknieniem. Niewiele wiadomo na temat dokładnych mechanizmów tego procesu. Problemy związane z terapią pylicy, a zwłaszcza z zachowawczym jej leczeniem wynikają z braku dostatecznej wiedzy. Ten artykuł opisuje różne próby przyczynowego leczenia pylicy krzemowej z użyciem tetrandryny (TT), poliwinyl-pirydyny (PVNO), antagonistów TNF, związków glinu, kortykosteroidów czy płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Te metody są niewystarczające i to uzasadnia dalsze badania. Obecnie najważniejsza jest profilaktyka choroby i leczenie jej powikłań. Med. Pr., 2006;57(3):271–280

Słowa kluczowe: pylica krzemowa, leczenie przyczynowe, tetrandryna, poliwinyl-pirydyna (PVNO), inhibitory TNF, związki glinu, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL), kortykosteroidy

ABSTRACT

Silica-induced lung injury and the development of silicosis is one of the major occupational diseases. Accumulation and deposition of respirable dust containing silica mineral particles in the lung produces chronic lung disease characterized by granulomatous and fibrotic lesions. Knowledge of precise mechanisms, which induce this process is still limited, hence problems faced in the treatment of silicosis, especially the casual one. This article describes various trials of casual silicosis treatment with tetrandrine (Tet), isolated from the root of *Stephania tetrandra*, tumor necrosis factor (TNF) antagonists, polyvinyl-pyridine-N-oxide (PVNO), aluminum compounds, corticosteroids or bronchoalveolar lavage (BAL). The existing methods are not sufficient, which warrants further investigations. At present, prevention of the disease and treatment of its complications are most important. Med Pr 2006;57(3):271–80

Key words: silicosis, causal treatment, tetrandrine, polyvinyl-pyridine-N-oxide (PVNO), TNF-antagonists, aluminum compounds, bronchoalveolar lavage (BAL), corticosteroid therapy

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: wiwd@esculap.pl

Nadesłano: 6.10.2005

Zatwierdzono: 17.02.2006

WSTĘP

„Pylica jest nagromadzeniem pyłu w płucach i reakcją tkanki płucnej na jego obecność.” Mianem pyłu określo-no aeroszol złożony z cząstek stałych nieożywionych.

Definicja ta została opracowana przez Grupę Roboczą powołaną przez Międzynarodowe Biuro Pracy na IV Międzynarodowej Konferencji w Sprawie Pylic, która odbyła się w Bukareszcie w 1971 r. (1).

Pylica krzemowa (*silicosis*) jest pylicą kolagenową, charakteryzującą się ogniskowym lub rozległym włóknieniem tkanki płucnej o charakterze kolagenowym ze skłonnością do hialinizacji w następstwie wdychania pyłu krzemionki krystalicznej. W ostatnim dziesięcioleciu częstość występowania krzemicy kształtuje się na poziomie 25–30% w stosunku do ogólnej liczby pylic.

GRUPY NARAŻENIA ZAWODOWEGO

Czynnikiem etiologicznym pylicy krzemowej jest pył krzemionki krystalicznej występujący w formie kwarcu, trydymitu, krystobalitu. Jest on zawarty w minerałach, takich jak granit, piaskowiec, krzemień, łupek, skaień. Krzemionka bezpostaciowa zawarta w ziemi okrzemkowej jest nieszkodliwa (w trakcie prażenia przechodzi w najbardziej agresywną formę krzemionki – krystobalitu) (1). Prowadzone są prace, w których obserwuje się odmienny od krzemionki krystalicznej, ale zaznaczony udział krzemionki bezpostaciowej w procesie przemian COX-2, syntazy prostaglandyny E i PGE2 (2).

Narażenie na pył krzemionki występuje przy:

- budowie tuneli, drążeniu szybów i chodników kopalnianych,

- pozyskiwaniu kamienia metodą odkrywkową,
- w przemyśle hutniczym (oczyszczacze odlewów, piaskowacze, murarze szamotowi, pracownicy zatrudnieni przy remoncie pieców hutniczych),
- obróbce kamienia w pomieszczeniach zamkniętych, produkcji pomników, płyt nagrobkowych, szlifowaniu kamieni metodą na sucho,
- w przemyśle ceramicznym i porcelanowym, przy produkcji materiałów ściernych, izolacyjnych (1,3).

W Polsce obowiązuje NDS dla pyłu zawierającego wolną krzemionkę:

| | | |
|-------------|-------------------------|-------------------------|
| od 2–50% | dla pyłu całkowitego | – 4,0 mg/m ³ |
| | dla pyłu respirabilnego | – 1,0 mg/m ³ |
| powyżej 50% | dla pyłu całkowitego | – 2,0 mg/m ³ |
| | dla pyłu respirabilnego | – 0,3 mg/m ³ |

Światowa Organizacja Zdrowia uznała eliminację lub ograniczenie zapadalności na pylice za jedno z priorytetowych zadań.

W Polsce rocznie narażonych na pyły zwłókniające jest ok. 120 tys. pracowników. Od kilku lat corocznie rozpoznawanych jest około tysiąca nowych przypadków pylic. Nie jest prowadzona statystyka chorobowości, ale szacuje się, że w Polsce żyje ok. 15 tys. chorych. Mimo dużej zachorowalności pozytywnym zjawiskiem jest to, iż nowo rozpoznawane przypadki dotyczą głównie wczesnych stadiów pylicy prostej, a odnotowano zmniejszenie przypadków pylicy zaawansowanej (1,3).

PATOGENEZA PYLICY KRZEMOWEJ

Za wywołanie procesu chorobowego odpowiedzialne są cząsteczki krzemionki o wymiarach poniżej 5 µm znajdujące się we frakcji respirabilnej, docierające do pęcherzyków płucnych (1).

Cząsteczka kwarcu jest biologicznie aktywna dzięki obecności na jej powierzchni aktywnych grup chemicznych. Mogą one uczestniczyć w wytwarzaniu reaktywnych cząsteczek tlenu, wolnych rodników, które reagują chemicznie z fosfolipidami. Uszkodzenie lizosomów i uwolnienie enzymów powoduje śmierć makrofagów, komórek, które jako pierwsze uczestniczą w inaktywacji cząsteczek krzemu (4). Makrofagowe zapalenie pęcherzyków płucnych zapoczątkowuje przebieg procesu zapalnego poprzez uwolnienie szeregu mediatorów procesu zapalnego i włóknienia; prozapalnych cytokin (IL-1beta, IL-6, IL-12), tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa), transforming growth factor-beta (TGF-beta), platelet derived growth factor-beta (PDGF-beta) (5,6). Czynnikiem martwicy nowotworu TNF (tumor necrosis factor) jest jedną z głównych cytokin odpowiedzi zapalnej i immu-

nologicznej (7). Efekt biologiczny TNF zależy w dużym stopniu od ilości oraz czasu wydzielania cytokiny. Corsini i wsp. w swoich badaniach na starzejących się szczurach obserwowali zależność zmian w zakresie wydzielania TNF, LDH od wieku (wadliwa odpowiedź na krzemionkę może być tłumaczona nieprawidłową translokacją proteinowej kinazy C z powodu redukcji z wiekiem jej kluczowego białka RACK-1), zwracając uwagę na konieczność określenia wpływu wieku na zrozumienie molekularnych mechanizmów leżących u podłoża toksycznej odpowiedzi na krzemionkę oraz progresji choroby (2). Receptory TNF występują na licznych komórkach (limfocytach, fibroblastach, komórkach śródbłonna), stąd też jego biologiczna aktywność przejawia się między innymi poprzez działanie chemotaktyczne na monocyty, stymulację proliferacji fibroblastów oraz indukcję wytwarzania kolagenaz, proteaz i PGE2 (8). W ostatnim dziesięcioleciu przeprowadzono szereg badań, na podstawie których stwierdzono, że zwiększona aktywność fibroblastów i wzmożona produkcja kolagenu w przebiegu krzemicy jest regulowane przez liczne cytokiny, z których najważniejszą rolę odgrywa właśnie TNF-alfa (6,9). W przewlekłych chorobach tkanki płucnej związanych z nasilonym procesem włóknienia obserwuje się stały podwyższony poziom TNF-alfa. W porównaniu z osobami nienarażonymi na pyły krzemionki, u osób z krzemicy obserwowany jest znacznie podwyższony poziom TNF-alfa, a najbardziej u osób z postępującym masywnym włóknieniem płuc (PMF) (5,9).

W ostatnich badaniach dużo uwagi poświęcono roli IL-12, a szczególnie jej podjednostki IL-12-p.40. Biologicznie aktywna cząsteczka IL-12 jest heterodimerem składającym się z podjednostki p.40 i p.35. Podjednostka IL-12-p.40 może tworzyć homodimer o właściwościach antagonistycznych do IL-12, wykazując właściwości prozapalne i nasilające proces włóknienia przez oddziaływanie na trzy typy komórek: limfocyty T, makrofagi i fibroblasty. U myszy, otrzymujących dotchawczo kwarc, pozbawionych genu kodującego IL-12-p.40 obserwowano ograniczoną reakcję zapalną i ograniczenie włóknienia w tkance płucnej, natomiast u myszy pozbawionych genu kodującego wytwarzanie IL-12-p.35 obserwowano nasiloną reakcję zapalną i masywne ogniska włóknienia w tkance płucnej. Uważa się, że IL-12-p.40 jest odpowiedzialna za migrację i nagromadzenie makrofagów w tkance płucnej (8,10).

Immunopatogeneza krzemicy jest przedmiotem zainteresowania wielu zespołów badawczych. Lepsze poznanie istoty tego zagadnienia pozwoli na opracowanie metod leczenia przyczynowego. W tym celu powszechnie używa-

na stała się metoda płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL). U pacjentów z krzemicą stwierdza się przewlekły proces zapalny pęcherzyków płucnych, w którym dominują makrofagi, uwalniające liczne prozapalne cytokiny odpowiadające za napływ, aktywację fibroblastów i proces włóknienia (11). W pobranym materiale obserwuje się wzrost całkowitej liczby komórek, makrofagów, neutrofilów, a także innych wskaźników biochemicznych procesu zapalnego i włóknienia, takich jak: poziomu albumin, immunoglobulin, LDH, TNF, fibronektyny, prokolagenu III. Analiza składu komórkowego, czynników związanych z procesem syntezy i degradacji kolagenu, czynników związanych z aktywacją i rozpadem makrofagów, jest użyteczna w celu określenia stopnia zaawansowania pylicy, oceny progresji choroby lub odpowiedzi na leczenie (12). W ostrej krzemicy kwarc może zapoczątkować nasilone zmiany zapalne, uszkodzenia tkanki płucnej z nasiloną proteinozą i największymi zmianami w składzie BAL-u (12).

W przeprowadzonych w ciągu ostatnich dwóch lat badaniach na szczurach, z doświadczalnie wywołaną krzemicą, udowodniono kluczową rolę apoptozy jako immunopatogenetycznego mechanizmu wiodącego do ostrej krzemicy. Depozyty kwarcu w tkance płucnej wywołują proces zapalny i powiększenie węzłów chłonnych klatki piersiowej. Narażone na pył krzemionki limfocyty płucne wykazują zmniejszoną zdolność do podziałów, natomiast obserwowany jest znacznie nasilony proces programowanej, przedwczesnej śmierci komórkowej w porównaniu z grupą kontrolną. Skutkiem gromadzenia związków krzemu w tkance płucnej jest zwiększona apoptoza, odgrywająca rolę czynnika prozapalnego w tkance płucnej, powodująca zaburzenia immunologiczne w regionalnych węzłach chłonnych, czego następstwem jest dalszy rozwój procesu chorobowego (13).

Chociaż krzemionka jest już udokumentowaną przyczyną apoptycznej śmierci komórkowej (14), mechanizmy prowadzące do aktywacji markerów tego procesu jakimi są kaspazy (proteazy cysteinowe) nie są do końca oczywiste. W badaniach Thibodeau i wsp. obserwowano indukcję kaspazy 3 i kaspazy 9, po krótkotrwałej ekspozycji makrofagów mysich na działanie krzemionki. Aktywacja ta wygląda na zależną, przynajmniej częściowo od proteolizy aminokwasów, a w mniejszym stopniu od mitochondrialnej integralności (15).

LECZENIE PYLIC

Od lat patogeneza i terapia pylicy pozostaje w centrum zainteresowania medycyny pracy jako jeden z najważniejszych i nierozwiązanych do chwili obecnej problemów.

Obecnie dysponujemy jedynie leczeniem objawowym pylicy i jej powikłań. Terapia modyfikująca proces włóknienia tkanki płucnej znajduje się w fazie eksperymentalnych i pojedynczych badań klinicznych. Budzą one duże nadzieje, choć należy zaznaczyć, że i spore kontrowersje.

LECZENIE PRZYCZYNOWE

Trwają intensywne badania nad możliwością leczenia przyczynowego krzemicy. W kręgu zainteresowań znalazły się leki zmieniające biologiczną aktywność krzemionki i modyfikujące wywołany przez nią proces zapalny i proces włóknienia (16,17).

Istnieją doniesienia począwszy od lat czterdziestych XX w. o możliwości modyfikacji przebiegu choroby przez zastosowanie związków glinu, od lat sześćdziesiątych prowadzone są liczne badania eksperymentalne nad właściwościami poliwinyl-pirydiny (poly-2-vinylpyridine-N-oxide PVNO) i tetrandryny (18).

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o możliwości wykorzystania w leczeniu pylicy inhibitorów TNF, które z powodzeniem znalazły zastosowanie w leczeniu przewlekłych autoimmunologicznych schorzeń zapalnych. Ponadto istnieją kazuistyczne doniesienia o możliwości modyfikacji przebiegu choroby dzięki zastosowaniu w terapii kortykosteroidów i płukania drzewa oskrzelowego tylko w pylicy o ostrym przebiegu i przy masywnej inhalacji pyłu krzemionki (19).

Tetrandryna

Tetrandryna jest alkaloidem (pochodną benzylozochinoliny) uzyskiwanym z tradycyjnych ziół chińskich (Stephania Tendra), używanych w tradycyjnej medycynie chińskiej w celu leczenia schorzeń reumatycznych oraz pylicy płuc (20–23). Jest lekiem o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulacyjnym o niewyjaśnionym mechanizmie działania.

W przeprowadzonych w latach 90., badaniach ujawniono właściwości antyoksydacyjne tetrandryny, która jest wymiataczem wolnych rodników nadtlenkowych. Oceniano efekt działania tetrandryny na peroksydację lipidów. Wykazano, iż tetrandryna w znaczący sposób hamuje peroksydację lipidów, zainicjowaną przez cząsteczki wolnej krzemionki, w czym przejawia się jej protekcyjne działanie w stosunku do fosfolipidów (24).

Pod wpływem cząsteczek krzemionki następuje pobudzenie makrofagów i uwalnianie cytokin, powodujących czterokrotny wzrost proliferacji tymocytów. Tetrandryna wykazuje silne powinowactwo do pęche-

rzykowych makrofagów i hamuje wzbudzoną przez cząsteczki krzemionki aktywność fagocytów i uwalnianie cytokin. Hamuje również proces proliferacji tymocytów wzbudzanych przez interleukinę IL-1. Zachodzi korelacja pomiędzy hamowaniem pobudzenia makrofagów a powstrzymaniem włóknienia tkanki płucnej w wyniku działania tetrandryny (21).

Działanie tetrandryny polega na nasileniu wpływu na cytotoksyczność makrofagów (prawdopodobnie poprzez zaburzenie równowagi wapniowej upośledza ona integralność błon komórkowych makrofagów). Może mieć to istotne znaczenie w hamowaniu przez tetrandrynę procesu włóknienia, w przebiegu krzemicy, w zapoczątkowaniu którego znaczącą rolę odgrywają pęcherzykowe makrofagi (20).

Właściwości immunomodulacyjne tetrandryny przejawiają się poprzez wpływ na wytwarzanie mediatorów reakcji zapalnych – prostaglandyn (PGE₂), tlenku azotu (NO) uwalnianych przez makrofagi. W zależności od dawki i czasu działania, tetrandryna skraca żywotność makrofagów. Procesowi temu towarzyszy wytwarzanie nadmiernej ilości prostaglandyny PGE₂ (o 285–877% większej w stosunku do grupy kontrolnej nieotrzymującej leczenia tetrandryną), będącej wynikiem śmierci komórki makrofaga. Jednym z poznanych kierunków działań prostaglandyny PGE₂ jest wpływ na zmniejszenie wytwarzania TNF przez makrofagi. W ten sposób tetrandryna może hamować proces włóknienia tkanki płucnej (20).

Tetrandryna zahamowuje proliferacyjną odpowiedź limfocytów wzbudzonych działaniem mitogenów. Hamuje ona także syntezę przeciwciał przez limfocyty B. Działanie tetrandryny nie odbywa się poprzez łączenie z receptorem komórkowym, lecz poprzez upośledzenie systemu przekaźników inozytolowych (22). Wyniki kolejnych badań wskazują na możliwości immunosupresyjne tetrandryny, które mogą być wykorzystane w leczeniu przewlekłych schorzeń zapalnych, w tym również pylicy.

W celu lepszego poznania hamowania procesu włóknienia przez tetrandrynę badano jej bezpośredni wpływ na zdolność podziału fibroblastów, pobudzanych przez czynniki wzrostu. Wyniki wskazują na to, że tetrandryna blokuje proliferację fibroblastów, co odzwierciedla zmniejszenie wbudowywania pochodnych tymidyny znakowanej atomem trytu (H³) do nici DNA fibroblastów poddanych stymulacji przez liczne czynniki wzrostu. Skoro tetrandryna hamuje odpowiedź fibroblastów na różne czynniki wzrostu (TNF-alfa, TGF-beta, platelet derived growth factor – PDGF i inne), jej

działanie nie może odbywać się przez blokowanie jednego specyficznego receptora. Tetrandryna prawdopodobnie bezpośrednio hamuje proliferację fibroblastów i tym samym proces włóknienia związanego z rozwojem i postępem zmian pyliczych w tkance płucnej (25).

W kolejnych badaniach doświadczalnych wykazano, że tetrandryna może hamować rozwój eksperymentalnie wywołanej krzemicy u szczurów poprzez zaburzenie syntezy kolagenu w tkance płucnej. W badaniach histopatologicznych obserwowano zmniejszenie całkowitej zawartości kolagenu i obecność degradacji włókien kolagenowych w tkance płucnej (24).

W przeprowadzonych badaniach klinicznych porównywano zdjęcia Rtg klatki piersiowej pacjentów leczonych tetrandryną z okresu przed rozpoczęciem i po 3 latach leczenia. Zaobserwowano istotne zmiany w obrazie Rtg płuc – zmniejszenie guzków krzemicznych i przejaśnienie zacienień. Autorzy natomiast nie wspominają o wykorzystaniu w tym badaniu innych metod pozwalających ocenić przebieg procesu włóknienia tkanki płucnej (26).

Wyniki licznych badań przeprowadzanych w latach 80. i 90. XX w. dowodzą, że tetrandryna działając wielokierunkowo istotnie hamuje rozwój pylicy, poprzez wygaszanie procesu zapalnego i włóknienia.

O potencjalnych możliwościach zastosowania tetrandryny mogą świadczyć najnowsze doniesienia. Okazuje się, że tetrandryna może nasilać apoptozę komórek nowotworowych tkanki płucnej (23).

Działania niepożądane tetrandryny

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na psach przy stosowaniu niskich dawek tetrandryny – 3 mg/kg m.c. i średnich dawek – 10 mg/kg m.c. nie obserwowano działania toksycznego tetrandryny. Natomiast przy podawaniu dużych dawek tetrandryny – 40 mg/kg m.c. po dwóch miesiącach leczenia w badaniu histopatologicznym obserwowano nekrozę hepatocytów, zaburzenia funkcji wątroby i wzrost wartości OB. Kontynuacja leczenia powodowała dalsze nasilenie efektów cytotoksycznych. Po sześciu miesiącach podawania leku obserwowano rozległe zmiany nekrotyczne komórek wątroby, akumulację tetrandryny w wątrobie, nerkach, tkance płucnej i nadnerczach, narastającą proporcjonalnie do czasu trwania leczenia (27).

Poliwinył-pirydyna (PVNO)

Efekt działania PVNO (poly-2-vinylpyridine-N-oxide) był przedmiotem licznych badań doświadczalnych przeprowadzonych głównie na szczurach, począwszy

od lat 60. XX w. Wykazano prewencyjny efekt działania PVNO, przejawiający się opóźnieniem rozwoju zmian krzemicznych poprzez zmniejszenie właściwości cytotoksycznych krzemionki i poprawę procesu oczyszczania tkanki płucnej z depozytów krzemionki. PVNO wykazuje duże powinowactwo do cząsteczek krzemionki i poprzez zmianę jej właściwości powierzchniowych hamuje jej efekt cytotoksyczny. Wykazuje tym samym działanie protekcyjne w stosunku do błon komórkowych, zapobiega dysfunkcji organelli komórkowych i śmierci makrofagów (28).

Właściwości biologiczne PVNO badano, m.in., wykorzystując pomiary poziomu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). U szczurów z wywołaną eksperymentalnie krzemicą znacząco wzrastał poziom ACE w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast po leczeniu PVNO obserwowano normalizację poziomu ACE (29,30).

W kolejnych badaniach nad skutecznością PVNO w leczeniu krzemicy potwierdzały się doniesienia o spowolnieniu progresji choroby, dobrej tolerancji leku i braku efektów toksycznych. Ponadto stwierdzono brak efektu kumulacji PVNO w tkankach, znaczne powinowactwo PVNO do tkanki płucnej w trakcie inhalacji i wyraźne działanie przy niskich dawkach (27).

Te zachęcające wyniki skłoniły do podjęcia prób leczenia pacjentów z krzemicą i oceny skuteczności leczenia PVNO w badaniach klinicznych. Uwzględniono wiele czynników modulujących przebieg badania: stan chorego, czas trwania choroby, stopień zaawansowania zmian i rodzaj pyłu, które mogły wpłynąć na wynik leczenia (31).

Na przełomie lat 60. i 70. XX w. przez 9 lat obserwowano 7 przypadków krzemicy, porównując zdjęcia Rtg klatki piersiowej przed i po zakończeniu leczenia. Pacjentom podawano PVNO w iniekcjach domięśniowych, a następnie w inhalacjach. W czterech przypadkach obserwowano wyraźne opóźnienie procesu chorobowego, w dwóch przypadkach umiarkowany postęp zmian pyliczych, a tylko w jednym przypadku progresję choroby. Natomiast trzy lata po zakończeniu leczenia PVNO tylko w jednym przypadku obserwowano stabilny przebieg choroby, natomiast w pozostałych znaczne nasilenie procesu chorobowego (32).

Zarówno w badaniach doświadczalnych na zwierzętach jak i w próbach klinicznych wykazano, że efekt zapobiegawczy rozwoju zmian pyliczych w trakcie narażenia na krzemionkę utrzymywał się jedynie w trakcie leczenia PVNO. PVNO może opóźnić pojawienie się zmian pyliczych i pozwala kontrolować progresję choroby, natomiast po zakończeniu leczenia postęp zmian

pyliczych osiągał taki sam stopień nasilenia, co u nieleczonych (32,33).

Istnieją hipotezy, że PVNO może zredukować ryzyko wystąpienia zmian guzowatych płuca u szczurów z eksperymentalnie wywołaną krzemicą. Badania zoogniskowały się nad znalezieniem związku pomiędzy procesem zapalnym w tkance płucnej, włóknieniem a nowotworzeniem. Badania te budzą duże nadzieje, jako że w badaniach histopatologicznych tkanki płucnej szczurów z krzemicą leczonych PVNO stwierdzono znaczne zmniejszenie rozwoju zmian w tkance płucnej, spowodowanych inhalacją pyłu krzemionki. Udokumentowano zmniejszenie napływu makrofagów, infiltracji komórek zapalnych, procesu śródmiąższowego włóknienia i lipoproteinozy pęcherzykowej, a przede wszystkim granulocytowego zapalenia pęcherzyków płucnych, wywołanego ekspozycją na krzemionkę i zapoczątkowującego przebieg zmian chorobowych w tkance płucnej. Można więc założyć, że PVNO może ochraniać komórki przed toksycznym działaniem cząsteczek krzemionki (28).

W kolejnych próbach klinicznych i eksperymentalnych badano skuteczność w leczeniu przeciwkrzemicznym skojarzonej terapii tetrandryną i PVNO. W wywołanej eksperymentalnie krzemicy u szczurów (jako wynik dotchawiczego podawania krzemionki) obserwowano znaczący wzrost alfa1(I)mRNA i alfa(III) mRNA dla kolagenu t. I i t. III po 60 i 120 dniach od ekspozycji na pył krzemionki. Po podaniu szczurom tetrandryny i PVNO stwierdzono obniżony poziom mRNA dla kolagenu w tkance płucnej i zmniejszenie ilości kolagenu t. I i t. III oraz ścieńczenie włóknistej tkanki krzemicznej. Wyniki te sugerują, że skojarzona terapia tetrandryną – PVNO może hamować ekspresję genu syntezy kolagenu (26).

W celu lepszej oceny działania skojarzonej terapii tetrandryny – PVNO, w badaniach doświadczalnych oznaczano poziom prolidazy (PLD) i plazminogenu (PLG). W trakcie leczenia zwierząt z indukowaną krzemicą odnotowano wzrost aktywności prolidazy i spadek poziomu plazminogenu w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki tych badań sugerują, że skojarzone leczenie tetrandryny – PVNO nie tylko może osłabiać syntezę kolagenu, ale również nasilać degradację kolagenu w tkance płucnej (34).

Związki glinu

W Kanadzie od lat 40. do 70. XX w. w kopalniach węgla kamiennego jako jeden ze sposobów zapobiegania pylicy stosowano tlenki glinu i ziemię aluminową pod nazwą "Mc Intyre Powder". Jednak zarzucono tego ro-

dzaju profilaktyczne działania gdy okazało się, że związki glinu same mogą powodować zmiany śródmiąższowe w tkance płucnej i pojawiły się doniesienia o działaniu neurotoksycznym aluminium (4).

Z tego powodu pod koniec lat 80. w Klinice Psychiatrii Uniwersytetu w Toronto przeprowadzono badania górników narażonych na związki aluminium w kierunku diagnostyki chorób neurologicznych. Nie stwierdzono znaczących różnic w występowaniu zaburzeń neurologicznych pomiędzy grupami narażonych, jak i nienarażonych na aluminium, jakkolwiek narażeni na glin mieli zmniejszoną zdolność percepcji i poznania. Odsetek gorszych wyników testów wzrastał wraz z czasem trwania narażenia. Wyniki tych badań potwierdzają przypuszczalne neurotoksyczne działanie glinu u przewlekłe narażonych (35).

Możliwość zastosowania związków glinu w profilaktyce pylic była przedmiotem dalszego zainteresowania i wieloletnich prac naukowców pod przewodnictwem dr Begin z Uniwersytetu Sherbrooke w Kanadzie. Oceniano skuteczność inhalacji mleczanu glinu narażonych na kwarc owiec, przy czym nie stwierdzano wzrostu stężenia glinu we krwi leczonych owiec, w stosunku do grupy kontrolnej (36). Zmiany patologiczne w tkance płucnej owiec z eksperymentalnie wywołaną krzemicą histologicznie wykazywały wiele podobieństw do zmian krzemicznych u ludzi. Podobne zaburzenia pobudzenia komórkowego jak i zmiany biochemiczne obserwowane były w badaniach BAL. Po ekspozycji na pył krzemionki w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych obserwowano znaczny wzrost makrofagów, neutrofilii, fibronektyny i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (21).

Stwierdzono, iż biologiczne działanie kwarcu jest co najmniej w części uzależnione od właściwości powierzchniowych cząsteczki. Glin hamuje biologiczną aktywność krzemianów poprzez chemiczną modyfikację struktury powierzchniowej cząsteczek. Zmniejszenie działania toksycznego kwarcu jest związane w dużej mierze z przyspieszoną eliminacją opłaszczonych glinem cząsteczek krzemionki z pęcherzyków płucnych.

U owiec, z wywołaną eksperymentalnie krzemicą, podawanie w inhalacjach mleczanu glinu znacznie powstrzymuje wywołany przez krzemionkę proces zapalny w pęcherzykach płucnych, zmniejsza nasilenie patologicznych procesów w tkance płucnej i zmniejsza retencję krzemionki przez poprawę klirensu pęcherzykowego (4). Jednakże pozytywny efekt działania mleczanu aluminium obserwowano jedynie w przypadkach wczesnego rozpoczęcia leczenia – do miesiąca od momentu początku ekspozycji na pyły krzemu (37). Natomiast

późna terapia związkami glinu, rozpoczęta dopiero 4 miesiące od ekspozycji na krzemiany, kiedy dochodziło już do powstawania guzków krzemicznych i znacznego pobudzenia komórkowego, nie przyniosła oczekiwanego efektu zmniejszenia patologicznych procesów chorobowych w tkance płucnej (36). Kolejne badania z połowy lat dziewięćdziesiątych wykazały, iż zastosowanie leczenia mleczanem aluminium już po rozpoznaniu pylicy w rentgenogramach klatki piersiowej i przerwaniu narażenia na pyły krzemionki nie zmienia przebiegu choroby (10,38).

Szeroko zakrojone badania kliniczne nad efektem biologicznego działania glinu w zapobieganiu pylicy przeprowadzono w Chinach w latach 80. na grupie 917 pracowników górnictwa i pionu technicznego kolei. W wyjściowych zdjęciach klatki piersiowej nie stwierdzano radiologicznych zmian pyliczych w tkance płucnej. W grupie leczonej cytrynianem glinu w dawce 120 mgAl/rok w wykonanych po pięciu latach zdjęciach Rtg klatki piersiowej obserwowano cofanie się zmian pyliczych jak i zmniejszenie częstości występowania pylicy w grupie leczonej (39).

Zastosowanie kortykosteroidów

Kortykosteroidy, ze względu na szeroko poznane działanie przeciwzapalne, znalazły zastosowanie w leczeniu przewlekłych schorzeń zapalnych mięszu płucnego m.in. sarkoidozie. Dlatego też rozważono możliwość zastosowania kortykosteroidów w terapii pylicy płuc o czym informują pojedyncze doniesienia kliniczne.

Goodman i wsp. opisali efekt zastosowania sterydoterapii u 33-letniego mężczyzny, u którego wystąpiły objawy krzemicy płuc o ostrym przebiegu po intensywnym 3-letnim narażeniu na pył krzemionki. U pacjenta wystąpiła znaczna utrata masy ciała, postępowała duszność, bóle w klatce piersiowej i suchy kaszel. W wykonanym Rtg klatki piersiowej stwierdzano zaciemnienia q/r gęstości 3/3 wg ILO. Po trzech miesiącach intensywnej steroidoterapii zaobserwowano znaczną poprawę stanu klinicznego chorego, poprawę parametrów funkcji płuc oraz zmniejszenie wielkości jak i gęstości zaciemnień w zdjęciach Rtg klatki piersiowej. W kolejnych zdjęciach klatki piersiowej wykonywanych po trzech latach stwierdzono obecność zmian guzowatych w szczytach płuc odpowiadających kategorii A, będących wynikiem progresji choroby. Także w wykonanych próbach czynnościowych płuc obserwowano znaczne pogorszenie parametrów funkcji płuc. Mimo początkowej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie, poprawa po steroidote-

rapii była tylko przejściowa i nie uzyskano zmiany naturalnego przebiegu choroby (40).

Również w badaniach klinicznych przeprowadzonych w Indiach donoszono o pozytywnych efektach leczenia prednizolonem pacjentów z przewlekłą zarówno prostą jak i wikłaną pylicą płuc (10).

Po sześciu miesiącach terapii obserwowano znaczną poprawę parametrów funkcji płuc; w badaniach popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) stwierdzono zmniejszenie całkowitej ilości komórek, poziomu fibronektyny i immunoglobulin, choć zmiany tych ostatnich nie były już statystycznie znaczące. Szczególnie poprawę stanu klinicznego obserwowano u pacjentów z powikłaną pylicą.

Należy więc rozważyć, czy poprawa stanu zdrowia pacjentów poddanych steroidoterapii była wynikiem zahamowania procesu zapalnego pęcherzyków płucnych, wywołanego cząsteczkami krzemionki, czy też kortykosteroidy łagodziły dolegliwości związane z powikłaniami pylicy (przewlekłego zapalenia oskrzeli), które były stwierdzane u większości uczestniczących w programie pacjentów. Ponadto obserwacje były prowadzone jedynie w ciągu sześciu miesięcy, brak natomiast doniesień o długoterminowej skuteczności terapii. Głównym czynnikiem ograniczającym możliwość przewlekłej sterydoterapii w pylicy płuc były obserwowane objawy uboczne zastosowania kortykosteroidów (11).

W Polsce według ogólnie przyjętych zasad leczenia stosowanie kortykosteroidów jest wskazane tylko w ostrej krzemicy płuc (1).

Antagoniści TNF

Uważa się, że TNF-alfa jest głównym mediatorem procesu zapalnego i włóknienia wywołanego przez pyły nieorganiczne; można się więc spodziewać, że przewlekły proces zapalny i odkładanie się kolagenu w przestrzeniach pozakomórkowych są ściśle związane z jego stałą hipersekrecją. Zaczęto rozważać możliwość zastosowania antagonistów TNF-alfa w celu powstrzymania, bądź spowolnienia progresji choroby. sTNF-R (rozpuszczalny receptor TNF) bierze udział w regulacji układowego działania TNF poprzez wiązanie nadmiaru krążącego TNF w osoczu i tworzenie nieaktywnych kompleksów TNF-alfa/sTNFR. Uniemożliwia tym samym łączenie się TNF-alfa z receptorami komórek efektorowych i ostatecznie przyspiesza jego usuwanie. Dokładnie opisano dwa typy receptorów TNF-alfa, występujących zarówno u myszy jak i u ludzi, różniących się wielkością; 55 kD i 75 kD nazwanych TNFR-beta i TNFR-alfa. Oba typy receptorów wykazują zdolność wiązania TNF-alfa

blokując jego działanie, zarówno *in vitro* jak i w badaniach eksperymentalnych *in vivo* (9).

Zauważono, że poziom sTNF-R75 i sTNF-R55 znacząco wzrasta u górników z rozpoznaną pylicą płuc. Wzrost ten jednak nie jest uzależniony ani od czasu trwania ekspozycji, czasu trwania czy stadium choroby. Te obserwacje potwierdzają hipotezę o kluczowej roli TNF w patogenezie pylicy (5). Również w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), będącej najczęstszym powikłaniem pylicy, u podłoża której leży przewlekły proces zapalny, stwierdzono zarówno w surowicy jak i płwocinie pacjentów podwyższony poziom rozpuszczalnego receptora TNF i TNF-alfa (41).

W badaniach przeprowadzonych na myszach, z eksperymentalnie wywołaną krzemicą, po podaniu we wlewie ciągłym rsTNFR-beta (human recombinant soluble TNF receptor) stwierdzono w badaniu histopatologicznym występowanie ognisk zapalnych w pęcherzykach płucnych, natomiast mniejsze ilości bądź zupełny brak obecności guzków krzemicznych. Badania histopatologiczne tkanki płucnej i spadek poziomu hydroksyproliny sugerują, że podanie sr-TNF powoduje znaczne zmniejszenie złogów kolagenu w tkance płucnej, chociaż podanie antagonisty TNF nie wygasza procesu zapalnego, to jednak wpływa na dalszy przebieg włóknienia. Podanie TNFR nie miało wpływu na procentowy skład komórkowy popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych-BAL. Leczenie antagonistami TNF może powstrzymać progresję włóknienia bez względu na stadium choroby (9).

Inhibitory TNF, zarówno przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF-alfa -infiximab, jak i rozpuszczalne rekombinowane receptory TNF(srTNF-R) – etanercept są z powodzeniem stosowane w przewlekłych autoimmunologicznych schorzeniach zapalnych, jak np. reumatoidalne zapalenie stawów. Mimo, że to leczenie jest uważane za wysoko efektywne, jego mechanizm działania nie jest całkowicie oczywisty. Badania Catriny i wsp. wykazały u pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów zdolność etanerceptu i infiximabu do indukcji apoptozy w populacji monocytów/makrofagów. To może sugerować potencjalny patomechanizm, wyjaśniający osłabienie zapalenia maziówki i obniżonej liczby maziówkowych makrofagów po zastosowaniu blokady TNF (42).

We wrześniu 2002 r. ukazało się doniesienie o korzystnym efekcie terapii inhibitorami TNF-alfa (infiximab) u pacjenta cierpiącego od trzech lat z powodu seropozytywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów, współistniejącego z postępującym włóknieniem płuc.

Po rozpoczęciu leczenia antagonistami TNF-alfa, na przestrzeni piętnastomiesięcznej obserwacji, stwierdzono nie tylko zmniejszenie dolegliwości stawowych, ale przede wszystkim zmniejszenie duszności, kaszlu, zwiększenie tolerancji wysiłkowej i stabilizację parametrów funkcji płuc (43).

Doniesienia o możliwości wykorzystania antagonistów TNF w leczeniu procesów przewlekłego włóknienia tkanki płucnej budzą spore nadzieje, wymagają one jednak dalszych badań i potwierdzenia skuteczności w próbach klinicznych.

Istnieją również najświeższe doniesienia o przeciwzłóknieniowym efekcie interferonu gamma (IFN-gamma) w pylicy krzemowej, wywołanej u szczurów rasy Wistar. W badaniach tych obserwowano zmniejszoną ekspresję Il-4 i TGF-beta1 związaną z osłabieniem syntezy hydroksyproliny, co prowadziło do spowolnienia procesu włóknienia (44).

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

Istnieją pojedyncze doniesienia o próbach przeprowadzenia płukania pęcherzykowo-oskrzelowego u osób po intensywnym narażeniu na pył krzemionki. U pacjentów z rozpoznaną pylicą, poprzez płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe można usunąć znaczne ilości nagromadzonego w tkance płucnej zarówno pyłu, jak i również komórek zapalnych, czynników wzrostu i licznych prozapalnych cytokin. Jednak dopiero długofalowe badania i prowadzone obserwacje mogą rozstrzygnąć, jakie znaczenie dla dalszego przebiegu choroby może mieć zmniejszenie nie tylko depozytów pyłu w tkance płucnej, (a tym samym ilości biologicznie aktywnych cząsteczek krzemionki), ale także komórek i mediatorów toczącego się procesu zapalnego (45,46).

PODSUMOWANIE

Aktualnie, podstawową rolę w zapobieganiu pylic pełni prowadzona od lat szeroko pojęta profilaktyka. Działania zmierzające do obniżenia zapylenia i regularne kontrole stężenia pyłu w miejscu pracy w doniosły sposób zmniejszyły częstość występowania pylic (47). Jednak co roku wykrywane są setki nowych przypadków.

W większości krajów pylica jest uważana za chorobę nieuleczalną i nie istnieje sprawdzony i udowodniony sposób leczenia przyczynowego, a tym samym zmiany naturalnego przebiegu schorzenia (47). Po ujawnieniu pylicy pozostaje systematyczne monitorowanie postępu choroby, wcześniej rozpoczęte i konsekwentnie pro-

wadzone leczenie jej najczęstszych powikłań: gruźlicy płuc i przewlekłego zapalenia oskrzeli, aby zapobiec lub opóźnić powstanie niewydolności oddechowej.

W wielu krajach, takich jak Chiny czy Kanada, w których pylica stanowi duży problem społeczny, od lat prowadzone są intensywne badania zarówno eksperymentalne jak i kliniczne. Duże nadzieje budzi możliwość wczesnej modyfikacji procesu włóknienia tkanki płucnej. Wyniki tych badań są zachęcające. Udowodniono, że regresja zmian zapalnych i hamowanie procesu włóknienia, wywołanego przez inhalację biologicznie aktywnych cząsteczek krzemionki, jest możliwa dzięki terapii tetrandryną i PVNO.

W przebiegu wywoływanej eksperymentalnie krzemicy u zwierząt (głównie szczurów, owiec, pawianów) obserwowano wiele podobieństw w składzie komórkowym popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL), we wzroście poziomu wskaźników procesu zapalnego i włóknienia zarówno w surowicy jak i BAL-u. Nie wiadomo jednak w jakim stopniu można ekstrapolować wyniki uzyskane w badaniach na zwierzętach na badania kliniczne. W przeprowadzonych próbach klinicznych w latach 90. XX w. w Chinach, u pacjentów z krzemicą leczonych tetrandryną, po trzech latach zaobserwowano istotne zmiany w obrazie Rtg płuc – zmniejszenie guzków krzemicznych i przejaśnienie zacienień (26). Jednak nie wiadomo, czy jest to efekt działania tetrandryny, czy też zmiany obserwowane w obrazie rentgenowskim mogą być wynikiem naturalnego przebiegu choroby – konsolidacji zmian guzkowych, dającej obraz pozorowanej regresji zmian i następczej rozedmy tkanki płucnej. Tak więc szerokie wykorzystanie TT, PVNO czy antagonistów TNF pozostaje nadal kwestią otwartą.

PIŚMIENNICTWO

1. Marek K.: Choroby zawodowe. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich PZWL, Warszawa 2001
2. O'Reilly K.M., Phipps R.P., Thatcher T.H., Graf B.A., Van Kirk J., Sime P.J.: Crystalline and amorphous silica differentially regulate the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in pulmonary fibroblast: implications for pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2005;288(6):1010-1016
3. Byczkowska Z, Dawydzik L.T. *Medycyna pracy w praktyce lekarskiej*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1999
4. Begin R: Late aluminium therapy reduces the cellular activities of simple silicosis in the sheep model. *J. Leukoc. Biol.*, 1987;41(5):400-406
5. Schins R.P.F.: Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are increased in coal miners with pneumoconiosis. *Eur. Respir. J.*, 1995;8:1658-1663

6. Vernooij J.H.: Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002;166(9):1218–1224
7. Corsini E., Giani A., Peano S., Marinovich M., Galli C.L.: Resistance to silica-induced lung fibrosis in senescent rats: role of alveolar macrophages and tumor necrosis factor- α (TNF). *Mech. Ageing Dev.*, 2004;125(2):145–146
8. Lee J.H.: Tetrandrine – induced cell cycle arrest and apoptosis in A549 human lung carcinoma cells. *Int. J. Oncol.*, 2002;21(6):1239–1244
9. Piguet P.F.: Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur. Respir. J.*, 1994;7(3):515–518
10. Sharma S.K.: Effect of prednisolone treatment in chronic silicosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991;143(4 Pt1):814–821
11. Goodman G.B.: Acute silicosis responding to corticosteroid therapy. *Chest.*, 1992;101(2):366–370
12. Zhang Q.: Dynamic changes of constituents in bronchoalveolar lavage fluid in experimental silicotic rats. *Ind. Health*, 1996;34(4):379–388
13. Borges V.M.: Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2000;27(1):78–84
14. Thibodeau M., Giardina C., Hubbard A.K.: Silica-induced caspase activation in mouse alveolar macrophages is dependent upon mitochondrial integrity and aspartic proteolysis. *Toxicol. Sci.*, 2003;76(1):1–2
15. McCabe M.J. Jr.: Mechanisms and consequences of silica-induced apoptosis. *Toxicol. Sci.*, 2003;76(1):91–101
16. Valiante D.J., Schill D.P., Rosenman K.D., Socie E.: Highway repair: a new silicosis threat. *Am. J. Public Health*, 2004;94(5):876–880
17. Tam C.M., Leong C.C., Noertjojo K., Chan S.L., Chan-Yeung M.: Tuberculosis in Hong Kong-patient characteristic and treatment outcome. *Hong Kong Med. J.*, 2003;9(2):83–90
18. Yu X.F.: Observation of the effect of tetrandrine on experimental silicosis of rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1983;7(3):306–312
19. Corsini E., Giani A., Peano S., Marinovich M., Galli C.L.: Resistance to silica-induced lung fibrosis in senescent rats: role of alveolar macrophages and tumor necrosis factor- α (TNF). *Mech. Ageing. Dev.*, 2004;125(2):145–146
20. Pang L.: Cytotoxicity to macrophages of tetrandrine, an antislilicosis alkaloid, accompanied by an overproduction of prostaglandins. *Biochem. Pharmacol.*, 1997;21;53(6):773–782
21. Begin R.: Aluminium inhalation in sheep silicosis. *Int. J. Exp. Pathol.*, 1993;74(3):299–307
22. Kang J.H.: Inhibitory action of tetrandrine on macrophage production of interleukin-1 (IL-1)-like activity and thymocyte proliferation. *Exp. Lung Res.*, 1992;18 (5):715–729
23. Seow W.K.: *In vitro* immunosuppressive properties of the plant alkaloid tetrandrine. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1988;85(4):410–415
24. Shi X.: Antioxidant activity of tetrandrine and its inhibition of quartz-induced lipid peroxidation. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1995;46(2):233–248
25. Reist R.H.: Inhibition of proliferative activity of pulmonary fibroblasts by tetrandrine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993;122(1):70–76
26. Liu B.C.: The effects of tetrandrine (TT) and polyvinylpyridine-N-oxide (PVNO) on gene expression of type I and type III collagens during experimental silicosis. *Biomed. Environ. Sci.*, 1994;7(3):199–204
27. Tainlin L.: Studies of the chronic toxicity of tetrandrine in dogs: an inhibitor of silicosis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1982;6(6):528–534
28. Ernst H.: Pulmonary inflammation in rats after intratracheal installation of quartz, amorphous SiO₂, carbon black, and coal dust and the influence of poly-2-vinylpyridine-N-oxide (PVNO). *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2002;54(2):109–126
29. Lin J.: Studies on serum angiotensin-I-converting enzyme activity of experimental silicosis in rats. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.*, 1990;24(5);274–276
30. Rodkina B.S.: Effect of inhalations of polyvinylpyridine-N-oxide on the development of experimental silicosis. *Farmacol. Toxicol.*, 1979;42(1):81–84
31. Prugger F.: Polyvinylpyridine-N-oxide (Bay 3504,P-204,PVNO) in the treatment of human silicosis. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1984;7:96(23):848–853
32. Zhao J.D.: Long-term follow-up observations of the therapeutic effect of PVNO on human silicosis. *Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg. (B)*, 1983;178(3):259–262
33. Goldstein B.: The prophylactic use of polyvinylpyridine-N-oxide (PVNO) in baboons exposed to quartz dust. *Environ. Res.*, 1987;42(2):469–481
34. Yu L.: A biochemical study on combined treatment of experimental silicosis with tetrandrine-PVNO and tetrandrine-QOPH in rats. *Biomed. Environ. Sci.*, 1995;8(3):265–268
35. Begin R.: Further information on aluminium inhalation in silicosis. *Occup. Environ. Med.*, 1995;52(11):778–780
36. Begin R.: Aluminium lactate treatment alters the lung biological activity of quartz. *Exp. Lung Res.*, 1986;10 (4):385–399
37. Zou S.Q.: Preventive effect of aluminium citrate on silicosis. *Chin. Med. J.*, 1990;103(2):173–176
38. Huaux F.A.: Profibrotic function of IL-12p40 in Experimental Pulmonary Fibrosis. *J. Immunol.*, 2002;1:169(5): 2653–2661
39. Rifat S.L.: Effect of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet*, 1990;10;336(8724):1162–1165
40. Li Y.R.: Prevention and treatment of pneumoconiosis in China. *Biomed. Environ. Sci.*, 1995;8(3);211–217
41. Gołab J., Jakubisiak M., Laek W. [red.]: *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002
42. Catrina A.I., Trollmo C., Af Klint E., Engstrom M., Lampa J., Hermansson Y., i wsp; Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: Extended report. *Arthritis Rheum.*, 2005;52(1):61–72
43. Piguet P.F.: Requirement of tumor necrosis factor for development of silica induced pulmonary fibrosis. *Nature*, 1990;334:245–247

-
44. Chen Y., Chen J., Dong J., Liu W.: Antifibrotic effect of interferon gamma in silicosis model of rat. *Toxicol. Lett.*, 2005;155(3):353–360
45. Wilt J.L.: Reduction of lung dust burden in pneumoconiosis by whole lung lavage. *J. Occup. Environ. Med.*, 1996;38(6):619–624
46. Yamada G.: Use of bronchopulmonary lavage for eliminating inhaled fume particles from patient with arc welder's lung. *Intern. Med.*, 1998;37(11):962–964
47. Banks D.E.: Strategies for the treatment of pneumoconiosis. *Occup. Med.*, 1993;8(1):205–232