

## Silikoze

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

***Silicosis is a fibrotic lung disease caused by inhalation of silica dust. Silicosis develops subsequent to substantial occupational exposures. Diagnosis of silicosis needs carefully documented records of occupational exposure and radiological features, with exclusion of other competing diagnoses.***

Silikoze – tai intersticinė difuzinė plaučių liga kuriai būdinga silicio kristalų (kvarco, kristobalito ir tridimito) sąlygojama plaučių fibrozė [1]. Tai viena dažniausių pneumokoniozių, kuriai nėra veiksmingo specifinio gydymo. Taigi šios ligos prevencija ir ankstyva diagnostika yra pagrindiniai ligos kontrolės metodai. Silikoze žinoma nuo Antikos laikų, tačiau vis dar išlieka viena dažniausia profesinė kvėpavimo takų liga ir aktualia visuomenės sveikatos problema.

Silicio dioksidas yra vienas labiausiai paplitusių mineralų Žemėje ir yra pagrindinis dirvožemio, smėlio ir uolų komponentas, įskaitant granitą ir kvarcitą. Silicio dioksidas gali būti kristalinės ir amorfinės (nekrystalinės) formos [2]. Konversija iš amorfinės formos į kristalinę formą vyksta veikiant aukšta temperatūra [3]. Silikozę gali sukelti trys kristalinio silicio dioksido formos: kvarcas, kristobalitas ir tridimitas. Kvarcas yra labiausiai paplitusi kristalinio silicio dioksido forma ir yra pagrindinis uolų komponentas, įskaitant granitą, skalūną ir smiltainį. Kvarcas yra dažniausiai naudojamas pramonėje. Silikozės rizika turi žmonės, kurių darbas susijęs su silicio kristalų galimu kontaktavimu (1 lentelė) ir jos išsivystymui svarbus rizikos veiksnys yra kumuliacinė silicio dozė.

### EPIDEMIOLOGIJA

Daugiausia silikozės atvejų nustatyta Kinijoje nuo 1991 iki 1995 m. Tuo laikotarpiu silikoze diagnozuota apie 500 000 asmenų ir daugiau kaip 24 000 mirė nuo šios ligos [4]. Ši problema ypač aktuali dirbantiesiems nedidelėse kasyklose, šių kasyklų darbuotojams dažniausiai nustatoma greitai besivystanti silikozės forma [5]. Brazilijoje nuo 1978 iki 1998 m. aukso kasyklose Minas Gerais regione silikoze nustatyta 4500 darbuotojams [6].

Silikoze yra aktuali profesinės sveikatos problema ir išsivysčiusiose šalyse. Apie 600 000 darbuotojų Jungtinėje Karalystėje ir daugiau nei 3 milijonai Europos darbuotojų turėjo kontaktą su kristalinio silicio dioksidu nuo 1990 iki 1993 m. [7]. Nuo 1996 iki 2009 Jungtinėje Karalystėje kasmet nustatyta apie 100 silikozės atvejų [8]. JAV apie 200 000 kalnakasių ir 1,7 milijono kitos srities darbuotojų turėjo kontaktą su siliciu darbo aplinkoje ir iki šiol nustatomi nauji silikozės atvejai

kiekvienais metais [9]. Nuo 1987 iki 1996 m. JAV nustatyta nuo 3600 iki 7300 silikozės atvejų per metus, mirė apie 3000 sergančiųjų [10]. Per pastaruosius 30 metų dėl geresnės darbo sąlygų apsaugos, bendrasis mirtingumas nuo silikozės žymiai sumažėjo. Taigi nuo 1968 iki 2002 m. mirčių nuo silikozės sumažėjo nuo 1157 (8,9:1 mln. asmenų) iki 148 (0,66:1 mln. žmonių), atitinkamai bendrasis mirtingumas sumažėjo 93 proc. 2010 m. JAV nuo silikozės mirė 101 (0,39:1 mln. žmonių) [11].

Radiologiniai silikozės požymiai nustatomi trečdaliui kalnakasių ir jie koreliuoja su silicio kristalų ekspozicijos laiku, tačiau pastebėta, kad ir kiti veiksniai gali turėti turį įtakos. Afroamerikiečiai nuo dviejų iki septynių kartų dažniau susergera silikoze nei baltųjų rasės atstovai, dirbantys toje pačioje aplinkoje, kurioje yra silicio kristalų [12].

Per pastaruosius dešimtmečius darbo saugos kontrolė ir darbo saugos priemonių naudojimas (pvz., dulkių kontrolė, respiratoriais) žymiai sumažino mirtingumo nuo silikozės rodiklius išsivysčiusiose šalyse, tačiau vis dar pasitaiko naujų silikozės atvejų protrūkių [13].

### SILIKOZĖ IR GRETUTINĖS LIGOS

Silicio dioksidas yra glaudžiai susijęs su įvairiomis lėtinėmis ligomis (2 lentelė).

1997 m. Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (angl. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) patvirtino silicio oksido įkvepiamas kvarco arba kristobalito formas kaip pirmos grupės kancerogeną [14]. Vėliau JAV Nacionalinis darbuotojų saugos ir sveikatos institutas bei Nacionalinė toksikologijos programa (angl. *US National Institute for Occupational Safety and Health and National Toxicology Program*) patvirtino kristalinį silicį kancerogenu [15].

Nustatytas glaudus ryšys tarp silikozės ir tuberkuliozės. Tuberkuliozės rizika ypač koreliuoja su silikozės sunkumu sergant ūmine arba progresuojančia silikozės forma. Silicio dioksidas didina tuberkuliozės riziką netgi nesergant silikoze [16–17]. Aktyvi tuberkuliozė gali sąlygoti radiologinį silikozės progresavimą [18]. Sergantiesiems silikoze net du ar tris kartus dažniau nustatoma tuberkuliozė nei asmenims, nesergantiems silikoze ir dirbantiems toje pačioje darbo aplinkoje.

# Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Su silikoze susijusi profesinė veikla

<b>Grėžimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyba</li> <li>• Akmens gamyba ir frezavimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kasyba ir frezavimas</li> <li>• Tuneliavimas</li> </ul>
<b>Smulkinimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyba</li> <li>• Akmens gamyba ir frezavimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kasyba ir frezavimas</li> <li>• Tuneliavimas</li> </ul>
<b>Pjaustymas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dailė, amatai, skulptūra</li> <li>• Juvelyrika</li> <li>• Statyba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akmens gamyba ir frezavimas</li> <li>• Akmens šlifavimas</li> </ul>
<b>Abrazyvinis smėliavimas ir šlifavimas smėliasroviu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Katilų valymas</li> <li>• Odontologinių medžiagų gamyba</li> <li>• Metalų produktai</li> <li>• Automobilių remontas (dažų ir rūdžių šalinimas)</li> <li>• Dailė, amatai, skulptūra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laivų statyba ir remontas</li> <li>• Liejimas</li> <li>• Statyba</li> <li>• Akmens gamyba ir frezavimas</li> <li>• Džinsinio audinio gamyba</li> <li>• Paminklų gamyba</li> </ul>
<b>Šlifavimas (<i>Grinding</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dailė, amatai, skulptūra</li> <li>• Juvelyrika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyba</li> <li>• Akmens gamyba ir frezavimas</li> </ul>
<b>Kasimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Žemdirbystė</li> <li>• Statyba</li> <li>• Akmens gamyba ir frezavimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kasyba ir frezavimas</li> <li>• Tuneliavimas</li> </ul>
<b>Kalimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Katilų valymas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyba</li> </ul>
<b>Liejimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juvelyrika</li> <li>• Keramika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liejykla</li> </ul>
<b>Krosnių montavimas ir remontas (ugniai atspariomis medžiagomis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geležies ir plieno gamyba</li> <li>• Liejykla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stiklo gamyba įskaitant stiklo pluošto gamybą</li> </ul>
<b>Valymas (sausas valymas šepetiu ir suspaustu oru)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odontologinių medžiagų gamyba</li> <li>• Dailė, amatai, skulptūra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juvelyrika</li> </ul>
<b>Poliravimas ir restauravimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyba</li> <li>• Dailė, amatai, skulptūra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juvelyrika</li> </ul>
<b>Silicio dulkių maišymas su moliu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dailė, amatai, skulptūra</li> <li>• Glaistymas</li> <li>• Keramika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puodininkystė</li> <li>• Gumos ir plastmasės gamyba</li> <li>• Betono gamyba</li> </ul>
<b>Žaliavų apdorojimas, kurių sudėtyje yra silicio dioksido žaliavų ir smėlio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaistymas</li> <li>• Stiklo gamyba įskaitant stiklo pluošto gamybą</li> <li>• Gumos ir plastmasės gamyba</li> <li>• Liejimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cemento gamyba</li> <li>• Stogų asfaltavimas</li> <li>• Abrazyvinių muilų ir šveitimo miltelių naudojimas gamyboje</li> </ul>

Sergantieji silikoze turi būti tiriami dėl latentinės tuberkuliozės ir ŽIV. Rūkymas yra kitas silikoze sunkinantis rizikos veiksnys [19]. Sergantieji silikoze dažniau serga LOPL ir tai susiję ne tik su silicio kristalų dulkių koncentracija įkvėpiamame ore, bet ir su rūkymu [20]. JAV silikozės registro duomenimis, 17,3 proc. sergančiųjų silikoze, kurie niekada nerūkė, nustatyta obstrukcinio tipo plaučių funkcijos sutrikimas [21].

## PATOFIZIOLOGIJA

Patologiniai silikozės požymiai gali būti įvairūs: mazginė silikozė, progresuojanti masyvi fibrozė, silikoproteinozė, difuzinė intersticinė fibrozė [22–23]. Silikoziniai mazgeliai dažniausiai formuojasi viršu-

tinėse plaučių dalyse, taip pat būna padidėję šaknų ir peribronchiniai limfmazgiai. Naudojant polarizuotos šviesos mikroskopą, mazgo centre gali būti matomi silicio kristalai. Progresuojant masyviai fibrozei, mazgeliai susilieja į didesnius ( $\geq 1$  cm). Silikoproteinozė – tai ūminės silikozės skiriamasis požymis, jos patologiniai požymiai panašūs į pirminę alveolinę proteinozė – alveoliniame tarpe nustatomas teigiamas PAS histocheminis žymuo (angl. *periodic acid-Schiff-positive lipoproteinaceous material*) [24]. Šiai silikozės formai būdinga nedidelio laipsnio kolageno kaupimasis ir fibrozė, bet tais atvejais, kai nustatomi silikoziniai mazgeliai, jie būna mažesni nei esant kitoms silikozės formoms.

**2 lentelė. Su silicio dioksido poveikiu susijusios ligos**

<b>Silikožė</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lėtinė silikožė</li> <li>• Progresuojanti silikožė</li> <li>• Silikoproteinozė</li> </ul>
<b>Infekcijos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberkuliozė (plaučių ir ekstrapulmoninė)</li> <li>• Kitos mikobakterinės, grybelinės ir bakterinės plaučių infekcijos</li> </ul>
<b>Kvėpavimo takų ligos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lėtinė obstrukcinė plaučių liga</li> </ul>
<b>Onkologinės ligos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaučių vėžys</li> <li>• Skrandžio, stemplės ir kt.</li> </ul>
<b>Autoimuninės ligos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerodermija</li> <li>• Reumatoidinis artritas</li> </ul>
<b>Inkstų ligos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lėtinė inkstų liga</li> </ul>

Įkvepiamos silicio dalelės patenka į distalinius kvėpavimo takus ir gali skatinti reaktyviųjų deguonies formų išsiskyrimą tiesiogiai arba netiesiogiai per fagocitines ląsteles [25]. Manoma, kad silicio dioksido atpažinimo procese reikšmingi ant alveoliarinių makrofagų esantys Skavenger receptoriai [26]. IL-1 signalinis kelias ir kitų uždegiminių citokinų, tokių kaip navikų nekrozės veiksnys (TNF- $\alpha$ ) sukelia fibrozės vystymąsi [27–29]. Be to, kaspazė-1 skatina fibroblastų augimo faktoriaus-2 sekreciją, kuris taip pat gali būti reikšmingas silikozės patogenezėje [30]. Silicio sukelta apoptozė skatina tolesnę fagocitozės ir uždegimo ciklą [27]. Eksperimentinis tyrimas su pelėmis parodė, kad kaip atsakas į silicį reaguoja ir dendritinės ląstelės, migruodamos iš alveolių į plaučių parenchimą [31]. Kito eksperimentinio modelio su pelėmis metu nustatyta, kad aktyvinama T ląstelių funkcija ekspresuojant T-limfocitų antigeną T-4 (CTLA-4) uždegimo etape ir transformuojančio augimo faktorių (TGF- $\beta$ ) fibrozės etape [32]. Taip pat yra duomenų, kad plaučių epitelinės ląstelės dalyvauja šiame uždegimo procese [33]. Tačiau silikozės patogenezė dar nepakankamai ištirta.

## DIAGNOSTIKA

Silikozės diagnostika remiasi trimis pagrindiniais principais: 1) anamneze; 2) silikozei būdingais radiologiniais pokyčiais; 3) kitų ligų, galėjusių sukelti panašius pokyčius, paneigimu.

Trys silikozės klinikinės formos:

- Ūminė *silikožė*. Ji žinoma kaip ūminė silikoproteinozė, pasireiškia dusuliu ir kosuliu. Tai reta silikozės forma. Ūmine silikoze susergama po didelės koncentracijos silicio ekspozicijos praėjus nuo kelių savaičių iki penkerių metų. Sergant ūmine silikoze, be dusulio ir drėgno kosulio gali būti karščiavimas, bendras silpnumas, svorio kritimas, pleurinio pobūdžio skausmas. Plau-

čių auskultacijos metu girdimi kreapituojantys karkalai. Progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, sąlygojantis mirtį, pasireiškia praėjus keliems mėnesiams nuo diagnozės nustatymo.

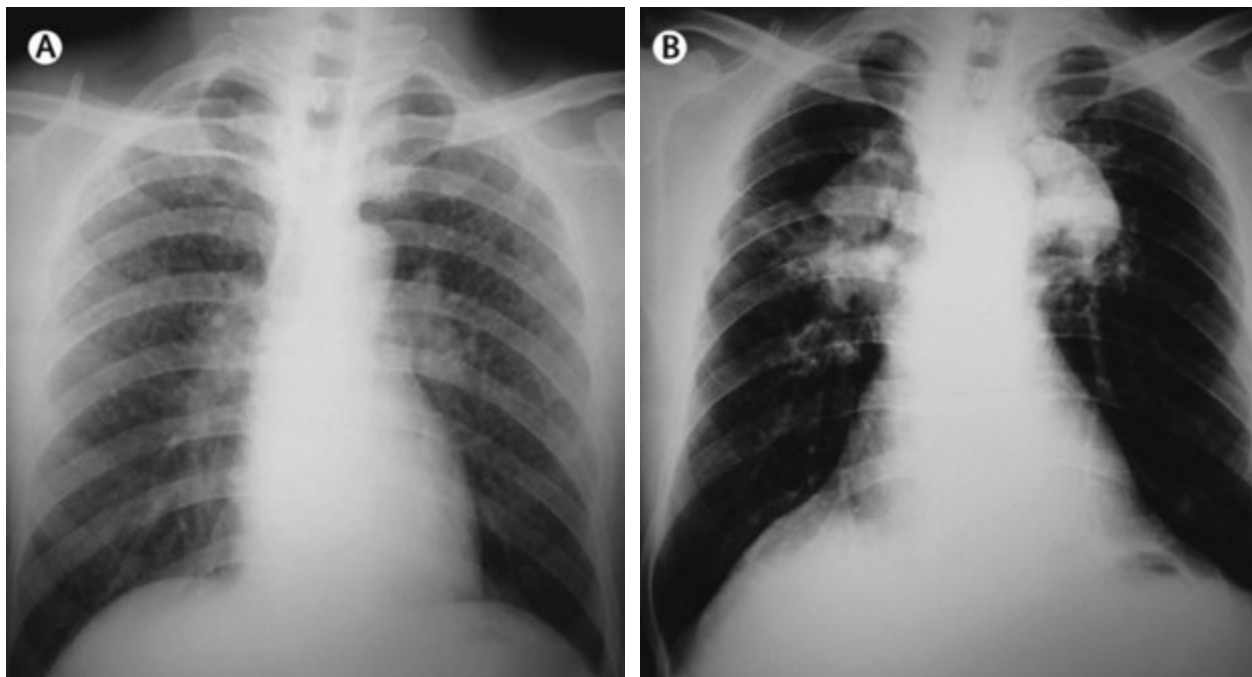
- *Greitesnės eigos silikožė* – išsivysto praėjus 5–10 metų po buvusio kontakto su siliciu ir susijusi su didesne silicio ekspozicija [34]. Sergant greitesnės eigos silikoze, simptomų gali nebūti arba jie būna nežymūs. Dažniausi simptomai yra dusulys ir kosulys. Patologiniai pokyčiai kaip ir lėtinės silikozės atveju, tačiau labiau būna pažeistas plaučių audinys ir silikoziniame mazgelyje vyrauja ląstelės o ne fibrozinis komponentas. Ligai progresuojant tiek greitesnės eigos silikožė tiek lėtinė silikožė gali sukelti masyvių plaučių fibrozę. Priežastys, kodėl vieni žmonės susergera ūmine silikoze, kiti – greitesnės eigos silikoze, nežinomos, manoma, kad tai gali sąlygoti genetiniai veiksniai [34].
- *Lėtinė silikožė* – tai dažniausiai pasitaikanti ligos forma, kuri išsivysto praėjus daugiau nei 10 metų po buvusio kontakto su siliciu [34]. Sergant lėtine silikoze, simptomų gali nebūti arba jie būna nežymūs. Dažniausias simptomas yra dusulys, tačiau jis būdingas ir sergant kitomis lėtinėmis plaučių ligomis, pvz., LOPL. Šiai silikozės formai būdingi histologinėje medžiagoje randami silikoziniai mazgeliai. Nedidelei daliai sergančiųjų lėtine silikoze gali pasireikšti progresuojanti masyvi fibrozė.

Progresuojanti masyvi fibrozė, kitaip vadinama komplikuota silikoze, kurios metu progresuoja kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, emfizema, lėtinė plautinė širdis.

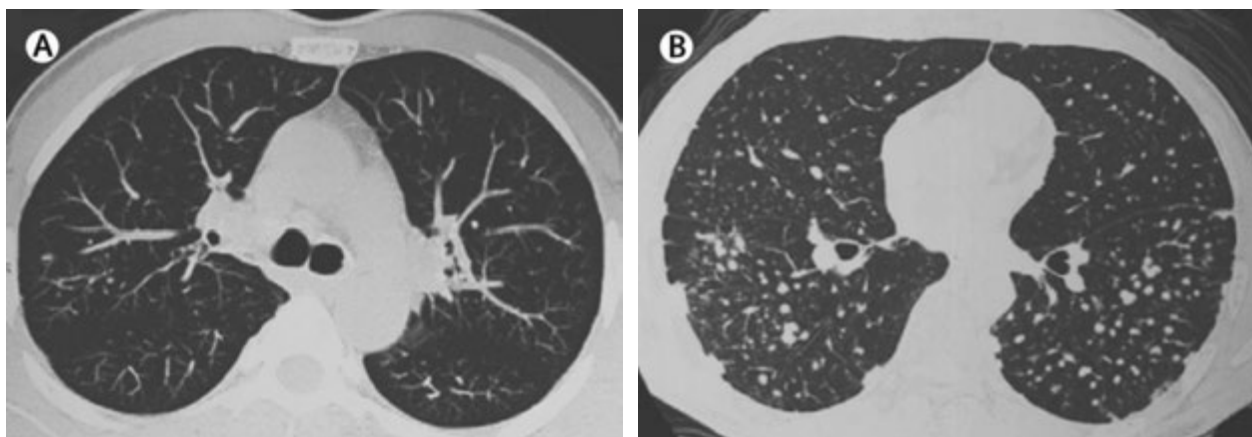
Silikozės diagnozei nustatyti labai svarbi darbo aplinkos anamnezė, nes jei radiologiškai nematoma būdingų silikozinių mazgelių, šios diagnozės nustatymas gali būti sudėtingas. Svarbu išsiaiškinti visas buvusias darbo vietas, darbo procesą, galimą kontaktą su siliciu, pakankamą ekspoziciją bei latentinį laikotarpį po buvusio kontakto [35]. Svarbus veiksnys yra kitų ligų, pvz., miliarinė tuberkuliozė, grybelinė infekcija, sarkoidozė, idiopatinė plaučių fibrozė, kitos intersticinės plaučių ligos, karcinomatozė paneigimas.

Krūtinės ląstos rentgenograma ir krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) yra pagrindiniai silikozės diagnostikos metodai (1 pav.). Paprastosios silikozės atveju matomi silikozei būdingi pokyčiai: maži apvalūs židiniai, simetriškai išsidėstę abipus, labiau viršutinėse plaučių dalyse. Šaknų ir tarpuplaučio limfmazgiai dažnai būna padidėję, juose gali būti kalkėjimo požymių. Daliai pacientų būna difuzinės intersticinės fibrozės vaizdas be anksčiau minėtų būdingų pokyčių [36–38]. Aukštos skiriamosios gebos KT yra jautresnis

# Pulmonologija ir alergologija



1 pav. A – paprasta silikozė, B – progresuojanti masyvi fibrozė



2 pav. A – ankstyvoji silikozė su retai išsidėsčiusiais mažais silikoziniais mazgeliais, B – su daugybine įvairaus dydžio silikoziniais mazgeliais

tyrimo metodas, kuriuo galima nustatyti specifinius silikozei būdingus pokyčius: židinius pokyčius plaučių parenchimoje (abipus simetriški centrolobuliniai perilimfiniai mazgeliai su ryškiu krašteliu), progresuojančią masyvią fibrozę, bulas, emfizemą, pleuros, tarpuplaučio ir šaknų limfmazgių pokyčius [39–40] (2 pav.).

Sergantiesiems silikoze rekomenduojama atlikti spirometriją, bronchų plėtimo (dilatacijos) mėginį, plaučių tūrių, dujų difuzijos tyrimus ir pulsoksimetriją. Jeigu plaučių funkcija nesutrikusi, rekomenduojamas fizinio krūvio mėginys. Plaučių funkcijos blogėjimas siejamas su radiologinių pokyčių progresavimu lėtinės arba greitesnės eigos silikozės atveju ir tai blogina rūkymas [42]. Progresuojanti masyvi fibrozė siejama su plaučių funkcijos blogėjimu, įskaitant ir  $FEV_1$ ,  $FEV_1/$

FVC santykio bei DLCO sumažėjimą. Keleto klinikinių tyrimų duomenimis, sergant lėtine arba greitesnės eigos silikoze, blogėjanti plaučių funkcija koreliuoja su krūtinės ląstos KT tyrimo metu nustatytais emfizeminiais pokyčiais, o ne su mazginiais pokyčiais [43–44].

Ūminės silikozės atveju fibrobronchoskopija ir bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio tyrimas gali padėti paneigti kitas ligas: infekciją, eozinofilinę pneumoniją. Ūminės silikoproteinozės atveju BAL skystis būna neskaidrus, citologiškai matomi putoti (fagocitavę lipidų) makrofagai, alveoliniame tarpe nustatomas teigiamas PAS histocheminis žymuo. Sergant lėtine silikoze, fibrobronchoskopija diagnozei nustatyti yra netikslinga, nebent reikia paimti bronchų išplovą, BAL skystį, bronchų nuobružas tyrimui, kai įtariama infekcinė arba onkologinė liga. Transbronchinė biop-



sija lėtinės silikozės atveju nerekomenduojama, nes, histologiškai ištirti bei diagnozei nustatyti nepakanka nedidelio plaučių audinio fragmento, be to yra didelė pneumotorakso rizika. Plaučių biopsija rekomenduojama atlikti esant kitų ligų prielaidai, pvz., plaučių vėžys, tuberkuliozė, sarkoidozė ir kt. Retais atvejais, kai diagnozės nustatymas yra sudėtingas, rekomenduojama atviroji plaučių audinio biopsija (chirurginis metodas), kurio metu gaunamas didesnis medžiagos kiekis histologiniam tyrimui.

## GYDYMAS

Specifinio silikozės gydymo nėra. Svarbiausia, esant radiologiniams silikozės požymiams, nutraukti tolesnį kontaktą su silicio dulkėmis. Taip pat rekomenduojama mesti rūkymą, esant bronchų obstrukcijai, skiriama bronchų plečiamųjų vaistų, skiepai nuo gripo ir pneumokokinės infekcijos bei deguonies terapija esant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui. Pacientai turi būti stebimi dėl pneumotoraksų, plautinės širdies ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumo progresavimo. Sisteminiai gliukokortikosteroidai gali būti skiriami ūminės silikozės atveju, siekiant sumažinti uždegimą, tačiau nėra atlikta atsitiktinės imties klinikinių tyrimų, kur būtų įrodytas gydymo sisteminiams gliukokortikosteroidais veiksmingumas. Lėtinės silikozės atveju sisteminiai gliukokortikosteroidai nerekomenduojami, be to, jie gali didinti tuberkuliozės riziką [45]. Plaučių transplantacija, kaip alternatyvus gydymo metodas, rekomenduojamas esant pažengusiai silikozei, progresuojant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui. Vieno transplantacijos centro atliktos analizės duomenimis, sergančiųjų silikozėje, kuriems atlikta plaučių transplantacija, rezultatai buvo blogesni nei sergančiųjų idiopatine plaučių fibroze [46]. Literatūroje pateikiami 19 sergančiųjų silikozėje išgyvenamumo po plaučių transplantacijos duomenys: 6 mėn. išgyveno 86 proc., 1 metus – 86 proc., 3 metus – 76 proc. [47–50]. Kiti silikozės gydymo metodai yra tik eksperimentiniai: citokinų inhibitoriai (IL-1, TNF- $\alpha$ ), gydymas antioksidantais, išskirtų iš kaulų čiulpų mononuklearinių ląstelių instaliacija į trachėją, polivinilpiridino N oksido vartojimas paranteraliai, aliuminio inhaliacijos, tetrandrinas [51–53].

Darbo saugos kontrolė ir darbo saugos priemonių naudojimas žymiai sumažino sergamumo ir mirtinumo nuo silikozės rodiklius išsivysčiusiose šalyse, tačiau vis dar pasitaiko naujų silikozės atvejų protrūkių. Pagrindinis silikozės gydymo principas – kontakto nutraukimas, nes veiksmingo, įrodymais pagrįsto gydymo nėra.

## LITERATŪRA

1. CICAD document No. 24: Crystalline Silica, Quartz: Concise International Chemical Assessment Document 24. 2000. Available from: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad24.pdf>

2. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC monograph summary. Lyon; 1997; vol. 68. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol68/mono68.pdf>
3. Key-Schwartz R, Baron PA, Bartley DL, Rice FL, Schlecht PC. NIOSH manual of analytical methods: determination of airborne crystalline silica. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-r.pdf>
4. World Health Organization. Fact sheet No 238: Silicosis. Geneva: WHO; May, 2000. Available at: <http://web.archive.org/web/20070510005843/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs238/en/> [Accessed Sept 1, 2011].
5. Tse LA, Li ZM, Wong TW, Fu ZM, Yu IT. High prevalence of accelerated silicosis among gold miners in Jiangxi, China. *Am J Ind Med.* 2007; 50(12):876–80.
6. Carneiro AP, Barreto SM, Siqueira AL, Cavariani F, Forastiere F. Continued exposure to silica after diagnosis of silicosis in Brazilian gold miners. *Am J Ind Med.* 2006; 49(10):811–8.
7. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med.* 2000; 57(1):10–8.
8. Health and Safety Executive. Pneumoconiosis and silicosis. Available at: <http://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/pneumoconiosis/index.htm> [Accessed Sept 1, 2011].
9. Banks DE, Balaan M, Wang ML. Silicosis in the 1990s, revisited. *Chest.* 1997; 111(4):837–8.
10. Glenn DD. Current issues surrounding silica. *Prof Saf.* 2008; 53(2):37–46.
11. Bang KM, Attfield MD, Wood JM, Syamlal G. National trends in silicosis mortality in the United States, 1981–2004. *Am J Ind Med.* 2008; 51(9):633–9.
12. Cohen RA, Patel A, Green FH. Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(6):651–61.
13. Seaton A, Legge JS, Henderson J, Kerr KM. Accelerated silicosis in Scottish stonemasons. *Lancet.* 1991; 337(8737):341–4.
14. Key-Schwartz R, Baron PA, Bartley DL, Rice FL, Schlecht PC. NIOSH manual of analytical methods: determination of airborne crystalline silica. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-r.pdf>
15. National Toxicity Program. Report on carcinogens. 11th ed. Research Triangle Park, NC: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005.
16. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(5):474–84.
17. Waternaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, Pemba L, Dekker K, Vermeis M, et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med.* 2006; 63(3):187–92.
18. Park HH, Girdler-Brown BV, Churchyard GJ, White NW, Ehrlich RI. Incidence of tuberculosis and HIV and progression of silicosis and lung function impairment among former Basotho gold miners. *Am J Ind Med.* 2009; 52(12):901–8.
19. Leung CC, Yew WW, Law WS, Tam CM, Leung M, Chung YW, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. *Eur Respir J.* 2007; 29(4):745–50.
20. Ehrlich RI, Myers JE, te Water Naude JM, Thompson ML, Churchyard GJ. Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med.* 2011; 68(2):96–101.
21. Rosenman KD, Reilly MJ, Gardiner J. Results of spirometry among individuals in a silicosis registry. *J Occup Environ Med.* 2010; 52(12):1173–8.
22. Jalloul AS, Banks DE. The health effects of silica exposure. In: Rom WN, editor. Environmental and occupational medicine. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 365–87.
23. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(5 Pt 1):1666–80.
24. Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest.* 1969; 55(4):274–8.
25. Hamilton RF Jr, Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(7):1246–58.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje.