



Wojciech Wołyniec<sup>1</sup>  
Marcin Renke<sup>1</sup>  
Małgorzata Wójcik-Stasiak<sup>1</sup>  
Joanna Renke<sup>2</sup>

## WYBRANE CHOROBY NEREK ZWIĄZANE Z PRACĄ

### SELECTED WORK-RELATED NEPHROPATHIES

<sup>1</sup> Gdański Uniwersytet Medyczny / Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych / Department of Occupational, Metabolic and Internal Diseases

<sup>2</sup> Uniwersytet Gdański / University of Gdansk, Gdańsk, Poland

Katedra Biochemii / Department of Biochemistry

#### STRESZCZENIE

Zakażenia, wysoka temperatura otoczenia i wiele toksycznych substancji mogą wywoływać uszkodzenie nerek. Dobrze znane jest występowanie ostrej niewydolności nerek w przebiegu chorób zawodowych, np. zatrucia ołowiem. Czynniki związanymi z pracą może być spowodowana także przewlekła choroba nerek. W publikacji omówiono 3 przewlekłe nefropatie, w których przypadku związek z pracą został udowodniony. Kamica moczowa, nefropatia ołowicza i nefropatia krzemowa różnią się czynnikami ryzyka, jednak każda z tych chorób może prowadzić do rozwoju przewlekłej choroby nerek. Zapobieganie tym nefropatiom jest stosunkowo proste. Zasady ochrony przed toksycznym wpływem metali ciężkich i pyłu krzemionki są ściśle określone. W profilaktyce kamicy nerkowej najważniejsza jest prawidłowa podaż płynów. Poza zapewnieniem odpowiedniej ilości wody pitnej ważną jest edukacja narażonych pracowników i zapewnienie im wystarczającej liczby przerw w pracy. Med. Pr. 2015;66(4):583–593

**Słowa kluczowe:** przewlekła choroba nerek, objawy związane z pracą, kamica nerkowa, nefropatia ołowicza, nefropatia krzemowa, przewlekła niewydolność nerek

#### ABSTRACT

Infections, high temperature and many of the toxic substances can cause kidney damage. Acute kidney injury is a well known complication of some work-related diseases, e.g., lead intoxication. Chronic kidney disease can also be caused by some occupational factors. Three work-related nephropathies, in which causal connection with work has been proved, are discussed in this article. There are different risk factors of nephrolithiasis, lead nephropathy and silica nephropathy, but each of them can cause chronic kidney disease. Prevention of these nephropathies seems to be relatively simple. The principles of protection from the toxic effects of heavy metals and silica dust are very specific. The most important prevention of kidney stones is correct fluid intake. In addition to providing adequate quantities of drinking water, it is also important to educate exposed workers and assure enough rest breaks at work. Med Pr 2015;66(4):583–593

**Key words:** chronic kidney disease, work-related symptoms, nephrolithiasis, lead nephropathy, silica nephropathy, chronic renal failure

Autor do korespondencji / Corresponding author: Marcin Renke, Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, ul. Powstania Styczniowego 9b, 81-519 Gdynia, e-mail: mrenke@gumed.edu.pl  
Nadesłano: 9 czerwca 2015, zatwierdzono: 3 sierpnia 2015

## WSTĘP

Załącznik do Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych zawiera wykaz 26 chorób zawodowych wraz z informacją o okresie, w którym wystąpienie udokumentowanych objawów chorobowych upoważnia do rozpoznania choroby zawodowej mimo wcześniejszego zakończenia pracy w narażeniu zawodowym [1]. W przebiegu kilku chorób zawodowych – np. ostrych zatruc, ostrych uogólnio-

nych reakcji alergicznych, nowotworów złośliwych, chorób wywołanych działaniem wysokich i niskich temperatur czy chorób zakaźnych – może wystąpić ostre uszkodzenie nerek. Ostrą nefropatię ołowicza uważa się za typowy przykład choroby zawodowej.

Wśród chorób zawodowych nie ma jednak nefropatii przewlekłych, choć we współczesnym świecie występowanie przewlekłej choroby nerek (PChN) stale wzrasta [2]. Wyniki badań epidemiologicznych pokazują, że nawet ponad 15% osób w Polsce ma albuminurię

powyżej normy, około 0,3% populacji jest pod opieką nefrologiczną, a ponad 0,03% jest leczona nerkozaścępczo. Przewiduje się, że w ciągu kolejnych 10 lat liczba osób dializowanych w Polsce się podwoi [2]. Większość chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (end stage renal disease – ESRD), którzy wymagają wdrożenia specjalistycznego leczenia nerkozaścępczego, jest leczonych powtarzanymi zabiegami hemodializy, część chorych – dializą otrzewnową, a coraz więcej pacjentów poddawanych jest transplantacji nerek. Warto przy tym wspomnieć, że większość osób leczonych nerkozaścępczo nie pracuje [3].

W wielu przypadkach przyczyna PChN jest nieznaną. Nasuwa się pytanie, jaka część tych przypadków jest związana z czynnikami środowiskowymi, w tym z wykonywaną pracą. Od dawna za czynniki, które wpływają na uszkodzenie nerek w pracy, uważano metale ciężkie (Pb, Cd, Hg, As, Cr, U), rozpuszczalniki, pestycydy, krzemionki i beryl [4]. Wiadomo, że w przypadku znacznej ekspozycji na te substancje dochodzi do uszkodzenia nerek. Otwarte pozostaje pytanie, czy przewlekła, niewielka ekspozycja na czynniki toksyczne także powoduje istotne zmiany.

Czynniki toksyczne, na które narażone są osoby pracujące, mogą uszkadzać kłębuszki, cewki i śródmiąższ nerek. Niektóre czynniki środowiskowe związane z pracą mogą indukować rozwój chorób autoimmunologicznych i nowotworowych [5]. Bardzo ciekawe są badania poświęcone wpływowi ekspozycji zawodowej na występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN). W większości przypadków występowanie przewlekłego KZN jest związane z mechanizmami immunologicznymi. Wydawać by się mogło, że narażenie zawodowe nie ma istotnego oddziaływania na występowanie KZN, jednak przeprowadzone badania wskazują na wpływ niektórych czynników zawodowych na rozwój KZN. Ciekawe jest to, że czynniki zawodowe działają głównie poprzez inicjowanie zaburzeń immunologicznych. Czynnikiem wyzwalającym jest najczęściej krzemionka [6].

Częste występowanie uszkodzenia cewek i śródmiąższu przy narażeniu na toksyny wynika z fizjologii układu moczowego. Każdej minuty przez nerki przepływa ponad 1 l krwi i powstaje ponad 100 ml filtratu, którego większość jest następnie resorbowana w cewkach, głównie proksymalnej. Toksyna – zwłaszcza niezwiązana z białkami i rozpuszczalna w wodzie – nawet w małej ilości obecna w surowicy krwi może oddziaływać na nerki, zwłaszcza na bardzo aktywne metabolicznie cewki proksymalne [4]. Mniejszą uwagę poświęca się wpływom czynników fizycznych (takich jak pra-

ca w wysokiej temperaturze) lub infekcyjnych. Przykładem ostatnich wymienionych może być występowanie ostrej niewydolności nerek w przebiegu malarii wśród misjonarzy i marynarzy [7].

## METODY PRZEGLĄDU

Autorzy niniejszej publikacji dokonali krytycznego przeglądu publikacji w języku angielskim i polskim do kwietnia 2015 r. w bazie danych Medline. Użyto następujących słów kluczowych: choroba nerek (kidney disease), nefropatia (nephropathy), związane z pracą (work-related), zawodowy (occupational). Analizie poddano także piśmiennictwo w wyszukanych artykułach naukowych, szczególnie w pracach przeglądowych.

## WYNIKI PRZEGLĄDU

Głównym celem pracy było omówienie nefropatii przewlekłej, istotnie wpływającej na rozwój przewlekłej choroby nerek. W artykule przedstawiono 3 najczęściej omawiane w piśmiennictwie nefropatii związane z pracą:

- kamicę układu moczowego – chorobę bardzo częstą w populacji ogólnej, która częściej występuje w przypadku niektórych zagrożeń zawodowych,
- nefropatię ołowiczą – „klasyczną” nefropatię zawodową, której postać ostra jest bardzo dobrze opisana, ale występuje bardzo rzadko, a postać przewlekła budzi duże kontrowersje ze względu na niewyjaśniony mechanizm przewlekłego uszkodzenia nerek i brak wiarygodnych danych epidemiologicznych,
- nefropatię krzemiczną w przebiegu zapalenia naczyń z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA) – występującą rzadko, ale coraz częściej rozpoznawaną.

W artykule omówiono też czynniki wpływające na uszkodzenie nerek – temperaturę otoczenia, metale ciężkie i indukcję procesu autoagresji przez krzemionkę.

Ze względu na ograniczenia dotyczące objętości autorzy niniejszej publikacji zrezygnowali z dokładnego omawiania ostrych nefropatii, które występują bardzo rzadko, są dokładnie opisane w podręcznikach, a ich wpływ na PChN jest prawdopodobnie niewielki, oraz nefropatii związanej z narażeniem na kadm (ze względu na podobieństwo tej jednostki do nefropatii ołowiczej). Autorzy uznali, że omówienie jednej z przewlekłych nefropatii związanej z metalami będzie wystarczające. Pominięto również problematykę nowotworów nerki ze względu na ich odmienną etiologię, objawy kliniczne i leczenie.

### Kamica układu moczowego

Kamica układu moczowego występuje głównie u osób w wieku 30–60 lat (częściej u mężczyzn) [8], czyli dotyczy głównie osób czynnych zawodowo. Z jednej strony stanowi duży problem związany z absencją chorobową w pracy. Z drugiej pojawia się pytanie, czy częstsze występowanie kamicy wśród pracujących nie wynika właśnie z narażenia środowiskowego w pracy.

Jednym z najbardziej litogennych czynników jest zmniejszenie objętości moczu. Wynikać ono może z wyższej temperatury otoczenia i zwiększonej utraty wody u człowieka (spowodowanej poceniem się i parowaniem) oraz ze zmniejszenia ilości spożywanych przez niego płynów. W każdej pracy wykonywanej w gorącym klimacie oraz w przypadku ograniczenia przez człowieka ilości przyjmowanych płynów istnieje ryzyko rozwoju kamicy. Najlepszym dowodem na zależność między temperaturą otoczenia, w którym przebywa człowiek, a występowaniem kamicy jest wyższy poziom zachorowalności na nią w stanach USA z cieplejszym klimatem, tzw. zjawisko pasa kamiczego (stone belt) [9]. Obecnie mieszka w tych rejonach około 40% populacji, ale przewiduje się, że ocieplenie klimatu może zwiększyć ten odsetek nawet do 70% w 2095 r. [9]. W innym badaniu stwierdzono, że na tej samej szerokości geograficznej kamica częściej występuje u mieszkańców miast niż mieszkańców wsi [10].

Stosunkowo niewiele badań poświęcono wyjaśnieniu wpływu temperatury w środowisku pracy na występowanie kamicy u pracowników. Nieliczne opublikowane wyniki nie pozostawiają wątpliwości. W bada-

niu z 2005 r., w którym retrospektywnej analizie poddano ponad 10 tys. pracowników przemysłu stalowego, częstość kamicy wśród pracujących w temperaturze ponad 45°C wynosiła 8% i była 9-krotnie wyższa niż u pracujących w temperaturze pokojowej (0,9%) [11]. Głównymi czynnikami ryzyka były mniejsza objętość moczu i zmniejszenie wydalania z nim cytrynianów, które są uznanym elementem chroniącym przed rozwojem kamicy dróg moczowych.

W innym badaniu u pracowników obsługujących maszyny w wysokiej temperaturze kamica występowała u 8,5% badanych, a w temperaturze pokojowej – u 2,4% [12]. Często, bo aż w 38,8% przypadków, była to kamica moczanowa, co wiązano z istotnym zagęszczeniem wydalanego moczu [12]. Większą częstość kamicy stwierdzono też wśród żołnierzy przebywających w warunkach pustynnych [13], ale nie wykazano jej wśród żołnierzy Royal Marines walczących w dżungli [14].

Wydaje się, że nie tylko ciepło wpływa na rozwój kamicy w wyniku pracy. Częściej stwierdza się ją wśród osób związanych z rzemiosłem i w zawodach wymagających obsługi maszyn [8]. W badaniu przeprowadzonym w dawnej Czechosłowacji wśród pracowników kolei kamica występowała 10-krotnie częściej niż w populacji ogólnej, a u pracowników służby zdrowia, nauczycieli i osób siedzących w pracy – 3–4 razy częściej [14]. Najmniej przypadków stwierdzono u pracowników rolnych.

Częstsze zachorowania wśród lekarzy zaobserwowano w Danii i Szkocji [14]. W tym samym badaniu

**Tabela 1.** Diagnostyka wybranych nefropatii związanych z pracą  
**Table 1.** Diagnosis of selected work-related nephropathies

Choroba Disease	Diagnostyka Diagnosis
Kamica układu moczowego / Nephrolithiasis	
objawy / symptoms	najbardziej typowym objawem jest kolka nerkowa, o charakterystycznym przebiegu, umiejscowieniu i promieniowaniu bólu; u części chorych występują mniej typowe dolegliwości bólowe / the most typical clinical symptoms: renal colic, a pain in the flank, which starts and stops abruptly, radiating to groin is the most typical, but some patients have less typical symptoms
badania obrazowe / imaging studies	złotym standardem w diagnostyce jest urografia, badaniem o podobnej przydatności jest spiralna TK, natomiast prostym, tanim, powtarzalnym i praktycznie pozbawionym powikłań badaniem jest USG (ma ono jednak mniejszą czułość i swoistość niż urografia) / imaging studies: urography is a gold standard, a spiral CT has similar usefulness, USG is easy, cheap, repetitive and is causing no adverse events (but has lower sensitivity and specificity than urography)
diagnostyka przyczyn metabolicznych / diagnostics of metabolic causes	najczęściej kamica wynika z hiperkalciurii lub hiperurykozurii, powinno się przeprowadzić diagnostykę u chorych z kamicą nawrotową, w młodym wieku, jeśli złogi są odlewowe i występuje wywiad rodzinny; w przypadku kamicy związanej z pracą (wynikającej ze zbyt małej podaży płynów) diagnostyka ta nie jest uzasadniona / diagnosis of metabolic causes of nephrolithiasis: the most common causes are hypercalciuria and hyperuricosuria, diagnosis should be performed in the case of recurrent nephrolithiasis, in young patient, with family history, when staghorn calculi are present; in work-related nephrolithiasis (caused by low fluid intake) this diagnosis is not reasonable

**Tabela 1.** Diagnostyka wybranych nefropatii związanych z pracą – cd.  
**Table 1.** Diagnosis of selected work-related nephropathies – cont.

Choroba Disease	Diagnostyka Diagnosis
Ostra nefropatia ołowicza / / Acute lead nephropathy	
objawy / symptoms	podstawowym objawem w uszkodzeniu cewki proksymalnej jest wielomocz oraz osłabienie mięśni wynikające z hipokaliemii i kwasicy metabolicznej, w przypadku rozwoju ostrej niewydolności nerek może dojść do skąpomoczności i innych objawów niewydolności nerek / poliuria and muscular weakness due to hypokalemia and metabolic acidosis are the most common symptoms in proximal tubule dysfunction, in the severe cases of acute kidney failure oliguria and other typical symptoms of renal failure are present
zmiany / changes	typowymi zmianami w uszkodzeniu cewki proksymalnej stwierdzanymi w badaniach laboratoryjnych są hipokaliemia, hipofosfatemia, kwasica metaboliczna i glukozuria; charakterystyczne dla kwasicy cewkowej proksymalnej jest duże zapotrzebowanie na wodorowęglany, zwykle znacznie przekraczające 1 mM/kg/dobę / hypokalemia, hypophosphatemia, metabolic acidosis and glucosuria are typical laboratory abnormalities; in proximal tubule acidosis high doses of alkali (> 1 mM of bicarbonate/kg/24 h) are administered
diagnostyka / diagnostics	diagnostyka ostrego uszkodzenia nerek opiera się głównie na oznaczeniu poziomu kreatyniny i mocznika; nie udowodniono dotychczas klinicznej przydatności tzw. nowych markerów AKI, np. NGAL, ani oznaczenia w moczu wydalania trehalazy, LAP czy NAG / diagnosis of acute kidney injury involves primarily the measurement of urea and creatinine levels; the usefulness of so-called "new AKI markers," e.g., NGAL and urinary excretion of trehalase, LAP and NAG has not as yet been evidenced in clinical practice
Ostra nefropatia krzemowa / / Acute silica nephropathy	
objawy / symptoms	typowymi objawami są krwinkomocz, białkomocz (nie zawsze nerczycowy), nadciśnienie tętnicze i narastająca niewydolność nerek – klastyczne objawy zespołu nefrytycznego stanowiące bezwzględne wskazanie do wykonania biopsji nerki / typical symptoms are hematuria, proteinuria (not always nephrotic), arterial hypertension and progression of renal failure – classical symptoms of nephritic syndrome being an absolute indication for kidney biopsy
zmiany / changes	zmiany w wynikach biopsji nerki to: martwicze zapalenie pętli naczyniowych i proliferacja komórek płaskich torebki Bowmana tworzących tzw. półksiężycy; mimo zmian morfologicznych w badaniu immunofluorescencyjnym nie ma złogów immunoglobulin ani dopełniacza / in kidney biopsy necrotizing vasculitis in glomerular tuft and proliferation of Bowman capsule forming crescents are present; in spite of significant morphological changes neither deposits of complement nor immunoglobulins in immunofluorescence examination are observed
diagnostyka / diagnostics	diagnostyka immunologiczna obejmuje oznaczenie przeciwciał ANCA w surowicy krwi / immunological investigation reveals that ANCA antibodies are present in serum
Przewlekła choroba nerek (PChN) – przewlekła nefropatia ołowicza i przewlekła nefropatia krzemowa / Chronic kidney disease (CKD) – chronic lead nephropathy and chronic silica nephropathy	
diagnostyka / diagnostics	diagnostyka i określenie stopnia zaawansowania PChN opiera się na określeniu eGFR wg MDRD, badaniu ogólnym moczu (obecność białkomoczu i/lub zmian w osadzie) i USG jamy brzusznej / diagnosis and staging of CKD involve eGFR MDRD determination, urine analysis (presence of proteinuria and urine sediment) and abdominal USG

TK – tomografia komputerowa / CT – computed tomography, USG – ultrasonografia / ultrasonography, AKI – ostre uszkodzenie nerek / acute kidney injury, NGAL – lipokalina neutrofilowa połączona z żelatynazą / neutrophil gelatinase-associated lipocalin, LAP – aminopeptydaza leucynowa / leucine aminopeptidase, NAG – N-acetylo-β-glukoaminidaza / N-acetyl-β-d-glucosaminidase, ANCA – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów / anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, eGFR MDRD – wartość filtracji kłębuszkowej określana za pomocą wzoru z badania MDRD / estimated glomerular filtration rate using the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula.

stwierdzono, że w czasie II wojny światowej 2,5 razy częściej chorowali na kamicę oficerowie armii Stanów Zjednoczonych niż wojskowi z niższym stopniem [14]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano wpływu kamicy na większą śmiertelność. Wyka-

zano jednak, że choroba wiąże się ze zwiększoną chorobowością i nieobecnością w pracy [15]. Podstawowe informacje dotyczące diagnostyki kamicy i innych nefropatii związanych ze środowiskiem pracy podano w tabeli 1.

## Nefropatia ołowicza

Jednym z metali ciężkich jest ołów (Pb), który powszechnie występuje w naturalnym środowisku. Nie ulega tam biodegradacji ani rozpadowi, natomiast kumuluje się w tkankach organizmów żywych. Ołów dostaje się do organizmu człowieka głównie drogą pokarmową i oddechową.

Zaabsorbowany Pb jest kumulowany w organizmie. Najszybciej jego poziom rośnie we krwi, następnie dochodzi do redystrybucji ołowiu do tkanek miękkich i kości. U dorosłych około 95% wchłoniętego Pb znajduje się w kościach, poniżej 5% w postaci niezwiązanej – w osoczu, a pozostała część – w erytrocytach [16]. Z uwagi na przewlekłe toksyczne działanie Pb istotne jest, że czas połowicznej eliminacji tego pierwiastka z kości wynosi 4–20 lat, a z krwi i tkanek miękkich – około 30 dni [16].

Po raz pierwszy nefrotoksyczność Pb została opisana w 1863 r. przez Lancereauksa [17]. Przedstawił on przypadek choroby nerek u artysty malarza mającego zwyczaj trzymania pędzla z farbą w ustach. Autor zauważył znaczny zanik kory i zwłóknienie śródmiąższu w nerkach chorego.

Pod koniec lat 20. poprzedniego wieku w Queensland, w Australii, stwierdzono częste występowanie przewlekłych nefropatii spowodowanych zatruciami ołowiem w dzieciństwie [17]. Ciekawe doniesienia dotyczące wpływu Pb na nerki pochodzą też z południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych, gdzie stwierdzono nefropatię u gorzelników produkujących nielegalnie whisky z kukurydzy, tzw. Moonshiners, oraz pracowników przemysłu związanego z Pb [17].

Zgodnie z wynikami badań prowadzonymi w Polsce w latach 1995–1997 przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi, którymi objęto 2503 pracowników różnych gałęzi przemysłu, najbardziej narażeni na toksyczne działanie Pb byli pracownicy zakładów wytwarzających szkło kryształowe, akumulatory, panewki i łożyska oraz pracownicy hut miedzi i cynku [18].

Ołów jest jednym z nielicznych czynników toksycznych, dla którego istnieje duża liczba danych w postaci zależności dawka–efekt i dawka–odpowiedź, uzyskanych w wyniku badań populacji osób narażonych. Wśród osób dorosłych układami krytycznymi są ośrodkowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy, rozrodczy i moczowy, w tym głównie nerki [19]. W pracy Trzcinki-Ochockiej i wsp. z 2005 r. informowano, że w Polsce w kontakcie z ołowiem pracowało 26 500 pracowników w 517 zakładach pracy, w tym 1895 osób w stężeniach przekraczających 1 NDS (najwyższe dopuszczalne stężenie, wynoszące  $0,05 \text{ mg/m}^3$ ),

tj. o 257 więcej niż w 2000 r. [19]. W tym czasie badania z zakresu monitoringu biologicznego prowadzono w 112 zakładach (22%) u około 20 300 osób (76% badanych ogółem) pracujących w kontakcie z Pb [19].

## Ostra nefropatia ołowicza

Nie ma wątpliwości, że narażenie na bardzo wysokie stężenie ołowiu wpływa toksycznie na nerki [20]. Podwyższenie poziomu wapnia w nerce zwierząt doświadczalnych może stanowić wczesny i prawdopodobnie odwracalny objaw działania Pb na komórki cewki proksymalnej. Jako wartość stężenia ołowiu we krwi (blood lead level – PbB) progową dla toksycznego działania ołowiu na nerkę proponowano  $600 \mu\text{g/l}$  [19].

Typowe zmiany w ostrej nefropatii ołowicznej dotyczą uszkodzenia cewek proksymalnych, które są szczególnie wrażliwe na działanie także innych metali ciężkich (kadm, rtęć) [4]. Kliniczne uszkodzenie cewki proksymalnej objawia się wystąpieniem zespołu Fanconiego (kwasica cewkowa proksymalna, hiperfosfaturia, glikozuria, białkomocz drobnocząsteczkowy, aminoacyduria) [21]. Przy narażeniu na wysokie dawki Pb (PbB powyżej  $800 \mu\text{g/l}$ ) istnieje duże ryzyko uszkodzenia nerek. Przy jeszcze większym narażeniu (PbB powyżej  $1000 \mu\text{g/l}$ ) lub ekspozycji na wysokie dawki przez dłuższy czas dochodzi do rozwoju uszkodzenia nerek, które w niektórych przypadkach wymaga leczenia nerkozastępczego [22]. W materiale pobranym podczas biopsji nerki stwierdzano w obrazie mikroskopowym obrzęk mitochondriów komórek cewek proksymalnych, a w jądrach komórkowych widoczne były kwasochłonne wtręty, składające się z kompleksów Pb i białka wiążącego ołów (Pb binding protein – PbBP). Zmiany te były widoczne w początkowej fazie ostrego zatrucia Pb, rzadko w stadiach późniejszych [23].

Specyficzność narządowa działania ołowiu ma związek właśnie z obecnością PbBP. Według niektórych źródeł PbBP działa jak tkankowo specyficzny receptor dla ołowiu. Obecność PbBP stwierdzono także w cytoplazmie komórek nerki człowieka [23]. Wiązanie z cytozolem PbBP zapobiega bezpośredniej interakcji Pb z enzymami takimi jak dehydrataza kwasu  $\delta$ -aminolewulinowego (delta-aminolevulinic acid dehydratase – ALAD), ale sprawia, że Pb łatwiej penetruje do jądra komórkowego, wchodzi w interakcje z genomem komórki i powoduje zmiany ekspresji genów. Zmniejszenie dostępności ALAD przez PbBP, prowadzące do redukcji hamowania aktywności enzymu, może stanowić mechanizm ochronny przed toksycznym działaniem Pb w nerkach.

### Przewlekła nefropatia ołowicza

W Polsce, podobnie jak w innych krajach (poza rozwijającymi się), liczba przypadków ostrych zatruc Pb w ciągu ostatniej dekady maleje [19], jednak nadal wymaga uwagi przewlekłe narażenie na ołów i związane z nim skutki. O ile jednak szkody zdrowotne spowodowane działaniem wyższych dawek ołowiu (PbB > 800 µg/l) są oczywiste, o tyle efekty niższego poziomu narażenia są niejasne i nadal badane.

W Polsce wartości dopuszczalnych stężeń biologicznych dla ołowiu i biochemicznych wskaźników toksycznego działania wynoszą: dla PbB – 500 µg/l, dla protoporfiryny cynkowej w erytrocytach (zinc protoporphyrin – ZnPP) we krwi – 70 µg%, dla kwasu δ-aminolewulinowego (aminolevulinic acid – ALA) w moczu – 8 mg/l [18,19]. Powszechnie uważa się, że nie ma w pełni bezpiecznej dawki narażenia zawodowego na Pb i może on doprowadzić do rozwoju przewlekłego uszkodzenia nerek.

Przewlekła nefropatia ołowicza, w postaci przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, może się rozwijać w wyniku wysokiego poziomu narażenia zawodowego na Pb – przy stężeniu PbB w granicach 700–800 µg/l [24]. Charakterystyczne u pacjentów z przewlekłą nefropatią ołowiczą jest podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi, co jest następstwem nadmiernego wchłaniania zwrotnego tej substancji. U około 50% chorych z nefropatią ołowiczą dochodzi do rozwoju ostrego dnawego zapalenia stawów [25]. Inne objawy to mierny (subnerczycowy) białkomocz i nadciśnienie tętnicze.

W badaniu ultrasonograficznym nerki są zwykle małe i mają ziarnistą budowę. Uważa się, że Pb powoduje uszkodzenie zarówno cewek, jak i kłębuszków nerkowych (wtórnie), a w biopsji nerki stwierdza się stwardnienie kłębuszków, zanik cewek i włóknienie śródmiąższu [26]. Omówione w niniejszej pracy dane potwierdzają jednak nieliczne badania. W jednym z nich, przeprowadzonym wśród 30 pracowników obserwowanych przez 10 lat, wraz z wyższym PbB spadał poziom kreatyniny w surowicy krwi, co mogło świadczyć o hiperfiltracji [27].

Początkowy wzrost filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate – GFR), a następnie jego spadek był obserwowany również w badaniach doświadczalnych na szczurach [28]. W badaniu opublikowanym przez Alasię i wsp. przewlekłe narażenie na Pb w niskich i średnich dawkach prowadziło do powstania upośledzenia funkcji nerek z hiperurykemią u badanych pracowników [29]. Do innych wniosków doszli autorzy pracy po-

glądowej, którzy analizowali wyniki badań na ten temat [30]. W metaanalizie 19 badań dotyczących nefropatii ołowiczej, przeprowadzonych od 1985 r., opisano wpływ ekspozycji zawodowej pracowników na Pb i na rozwój PChN. Stwierdzono, że obniżenie GFR dotyczyło jedynie pracowników z ostrym uszkodzeniem nerek i pracowników z trwającą nadmierną ekspozycją na Pb.

W długoterminowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród 537 osób zawodowo narażonych na Pb stwierdzono zależności między PbB a GFR wśród badanych mężczyzn, natomiast takich zmian nie wykazano u kobiet [31]. Autorzy ostatnio opublikowanych wyników badania – w którym analizowano dane 58 307 pracowników, u których stwierdzono zależność między poziomem Pb we krwi a występowaniem schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) – sugerowali obniżenie dopuszczalnego poziomu Pb, co pozwoliłoby zapobiegać chorobom nerek w przyszłości [32]. W innym badaniu, w grupie 434 pacjentów z ESRD, nie stwierdzono zależności między oznaczonym poziomem Pb we krwi a przeżywalnością badanych [33].

Wyżej cytowane rozbieżne wyniki badań wpływu zawodowego narażenia na Pb na występowanie PChN mogą być konsekwencją efektu zdrowego pracownika (health worker effect) – osoby pracujące zawodowo są zdrowsze niż populacja ogólna – oraz wyeliminowaniem z przeprowadzonych badań osób z już rozpoznaną PChN. W innych badaniach nie ujmowano również osób z przewlekłymi chorobami – cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym czy hiperurykemią [31,34]. Badania potwierdzają, że osoby z cukrzycą typu 2 są bardziej wrażliwe na działanie Pb (zarówno środowiskowe, jak i zawodowe), co przyspiesza u nich postęp choroby nerek [19,35].

Wydaje się, że efekt nefrotoksycznego działania Pb zależy też od mutacji pewnych genów, w tym ALAD1-2, genu receptora witaminy D i genu eNOS. U koreańskich pracowników narażonych na Pb wykazano związek allelu ALAD2 z niższym poziomem mocznika i kreatyniny w surowicy oraz wyższym klirensiem kreatyniny [36]. Obserwowane zmiany mogą być następstwem hiperfiltracji indukowanej przez Pb i zależnej od wariantu ALAD [36]. Wpływ zmutowanego genu receptora witaminy D ujawniał się w sytuacji narażenia młodszej populacji na działanie Pb w dużych dawkach [37]. Starsi pracownicy byli bardziej wrażliwi na indukowany przez Pb wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy [37]. Wykazano także związek między ekspozycją na Pb a występowaniem polimorfizmów genu eNOS oraz funkcją nerek [36]. U pracowników narażonych na Pb z wariantami allelu eNOS wykazano wyższy klirens kreatyniny

i niższe stężenie mocznika we krwi. Warto przypomnieć, że obecnie istnieją skuteczne metody ograniczenia narażenia zawodowego na Pb. Wprowadzenie działań naprawczych w Polsce w latach 1997–2005 pozwoliło uzyskać wyraźne obniżenie odsetka wysokich stężeń Pb we krwi (powyżej 500  $\mu\text{g/l}$  – wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego obowiązującej w naszym kraju) z 19% w roku 1997 do 1% w 2005 [38]. Założenia programów naprawczych, które mają na celu redukcję stężeń ołowiu we krwi, polegają głównie na promocji zdrowia w miejscu pracy. Prowadzone są szkolenia dotyczące wymaganych w nim zasad higieny i postępowania. Nie bez znaczenia w podejmowanych przedsięwzięciach jest udział dyrekcji zakładów, polegający na finansowym wsparciu przystosowywania pomieszczeń i na poprawie warunków bezpieczeństwa pracy.

### Nefropatia krzemowa

Krzemionka ( $\text{SiO}_2$ ), która występuje w formie kwarcu, trydimytu i krystobalitu, znajduje się w minerałach takich jak granit, piaskowiec, krzemień, łupki i skałki [39]. Narażenie na krzemionkę w pracy jest powszechne. W USA na jej wpływ jest narażonych 1–3 mln pracowników [40], a około 100 tys. narażonych jest na ekspozycję, która 2-krotnie przekracza normę ( $0,05 \text{ mg/m}^3$ ) wyznaczoną przez Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH) [41].

Najczęstszą chorobą zawodową wywołaną pyłem krystalicznej krzemionki jest pylica krzemowa. Występuje ona głównie u górników, robotników zatrudnionych w kamieniołomach, przy drążeniu tuneli, oczyszczaczy odlewów, piaskarzy i murarzy szamotowych. Także producenci pomników i nagrobków oraz pracownicy zatrudnieni przy produkcji materiałów ogniotrwałych w przemyśle ceramicznym i porcelanowym narażeni są na toksyczne działanie krzemionki [39].

Roczna zapadalność na pylicę w USA wynosi 3600–7300 nowych przypadków rocznie [42]. Duże narażenie na krzemionkę powoduje głównie zmiany w płucach, w których początkowo dochodzi do makrofagowego zapalenia pęcherzyków płucnych, a ostatecznie do rozległego zwłóknienia tkanki płucnej. Uważa się jednak, że wdychanie pyłów krzemionki wywołuje nie tylko choroby płuc (pylicę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), raka i gruźlicę), ale także indukuje autoimmunologiczny proces zapalny [43] i rozwój chorób z autoagresji [40]. Choroby te – m.in. zapalenia naczyń, twardzina układowa, toczeń układowy (systemic lupus erythematosus – SLE) i reumatoidal-

ne zapalenie stawów (RZS) – częściej występują u chorych z pylicą [42]. W badaniu 790 osób z pylicą krzemową wykazano 24-krotny wzrost ryzyka zapalenia naczyń z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA), 8-krotny wzrost ryzyka zachorowania na SLE i 2-krotny na RZS w porównaniu z grupą porównawczą [44].

### Zapalenia naczyń

Najciekawsza i najsilniejsza jest zależność między narażeniem na krzemionkę a występowaniem zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami ANCA (ANCA associated vasculitis – AAV). Uważa się, że krzemionka indukuje proces zapalny, głównie poprzez stymulację limfocytów, monocytów i makrofagów [43,45]. Ponadto krzemionka indukuje apoptozę makrofagów i neutrofilów [43] oraz powoduje uszkodzenie śródbłonek [46]. W patogenezie AAV duże znaczenie odgrywają aktywacja granulocytów i uszkodzenie śródbłonek. Istnieją więc przesłanki, żeby uznać, że istnieje związek między działaniem krzemionki na układ odpornościowy a rozwojem AAV [42,43].

Obecnie krzemionka, oprócz nosicielstwa *Staphylococcus aureus* i przyjmowania niektórych leków (np. propylotiouracylu), uważana jest za czynnik środowiskowy związany z ryzykiem rozwoju AAV [43,47]. Zapalenia naczyń związanych z przeciwciałami ANCA są chorobami rzadko występującymi, ale wzrasta częstość ich rozpoznawania, głównie dzięki postępowi wiedzy i możliwościom diagnostycznym [48].

Zapalenia drobnych naczyń związane są występowaniem w surowicy przeciwciał ANCA, a w materiale z biopsji zajętych narządów występuje martwicze zapalenie naczyń. Przeciwciała ANCA są skierowane przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA) lub mieloperoksydazie (MPO-ANCA). Pierwsze wymienione przeciwciała są bardziej typowe dla ziarniniakowości Wegenera, drugie – dla mikroskopowego zapalenia naczyń [48]. Chorzy z AAV narażeni na krzemionkę częściej chorują też na gruźlicę [46]. Choć przyczyna obu chorób jest odmienna, w obu występują ziarniniaki i podobny bywa obraz kliniczny. Może to stwarzać trudności diagnostyczne oraz nakazuje postawić pytanie o mechanizmy prowadzące do powstania i rozwoju tych chorób pod wpływem krzemionki [46].

### Opisy przypadków KZN związanych z krzemionką

W latach 80. opisano przypadki 4 osób narażonych na krzemionkę, u których doszło do rozwoju gwałtownie postępującego KZN (rapid progressive glomerulone-

phritis – RPGN) o bogatej symptomatologii (3 chorych miało objawy choroby tkanki łącznej) oraz o niekorzystnym przebiegu (2 osoby zmarły, a jedna była przewlekłe leczona hemodializą) [49].

W późniejszych latach opisano liczne przypadki RPGN u chorych narażonych na krzemionkę – jednocześnie stwierdzano u nich występowanie przeciwciał ANCA (głównie anty-MPO) [50,51]. Przedstawiane przypadki dotyczyły głównie mężczyzn powyżej 50. roku życia, zwykle z kilkudziesięcioletnim okresem narażenia na krzemionkę. W wynikach biopsji nerki opisywano typowe zmiany z pólksiężycami i brakiem złogów w badaniu immunofluorescencyjnym. W surowicy krwi stwierdzano przeciwciała ANCA, a na podstawie obrazu klinicznego rozpoznawano mikroskopowe zapalenie naczyń [50,51]. Pod względem danych demograficznych (głównie mężczyźni powyżej 50. roku życia), objawów klinicznych, wyników biopsji nerek i badań immunologicznych były to więc przypadki typowe dla AAV [48]. Z piśmiennictwa znane są także opisy AAV występujących rodzinnie, w których przypadku udowodniono środowiskowe narażenie na krzemionkę [52].

#### Dane epidemiologiczne dotyczące związku AAV z krzemionką

Ostatnie 50 lat to czas, w którym w wyniku badań stwierdzono i opisano związek krzemionki z chorobami nerek, ale także okres, w którym lepiej poznano zapalenia drobnych naczyń z obecnością przeciwciał ANCA. Przeprowadzono liczne badania, które dotyczyły chorobowości osób narażonych na krzemionkę i wykazały częstsze w porównaniu z populacją ogólną występowanie AAV.

Wykazano, że AAV wśród osób z pylicą krzemową występuje częściej niż w populacji ogólnej (6 przypadków AAV wśród 790 chorych z pylicą krzemową) [6]. Występowanie przeciwciał ANCA stwierdzono u 17% osób o ponad 5-letnim narażeniu na krzemionkę, a wśród chorych na pylicę krzemową aż u 35% osób [53]. Istnieje więc bardzo duża populacja z narażeniem na krzemionkę w wywiadzie, u której obecne są immunologiczne wykładniki zapalenia naczyń bez klinicznej manifestacji choroby. Analizowano także wywiad lekarski dotyczący narażenia na pył krzemionki wśród pacjentów z już rozpoznanymi AAV [54]. W jednym z badań narażenie na krzemionkę wykazano aż u 60% osób z AAV. Autorzy niniejszej publikacji są przekonani, że pytanie o narażenie na krzemionkę powinno być rutynowo zadawane chorym z AAV.

#### Inne choroby immunologiczne i nefropatie indukowane krzemionką

Jak wspomniano wyżej, w wyniku niektórych badań wykazywano związek narażenia na krzemionkę z innymi chorobami immunologicznymi, takimi jak SLE [55], RZS, czy twardziną układową [42]. Poza KZN w przebiegu AAV opisano indukowany krzemionką przypadek zespołu Goodpastura [42], a także przypadki nefropatii IgA (nephropathy IgA – NIGa) u osób narażonych na krzemionkę [56]. Brak jednak badań epidemiologicznych na ten temat. Poza tym cytowane opisy pochodziły głównie z Japonii, gdzie NIGa jest chorobą rozpoznawaną znacznie częściej niż w krajach europejskich. Wydaje się więc, że związek narażenia na krzemionkę z NIGa może być pozorny. Warte uwagi jest jednak ustępowanie objawów chorobowych po zakończeniu ekspozycji na krzemionkę [56]. Może więc krzemionka nie indukuje powstania choroby, ale podtrzymuje jej trwanie.

Poza KZN opisywano także występowanie nefropatii cewkowo-śródmiąższowej [42]. Sugeruje się, że zanieczyszczenie wody pitnej krzemionką może być odpowiedzialne za występowanie tzw. nefropatii bałkańskiej, występującej endemicznie w dolinie Dunaju [57]. Także w badaniach eksperymentalnych na świnkach morskich wykazano zmiany cewkowo-śródmiąższowe u zwierząt pijących wodę zanieczyszczoną krzemionką [58]. Nie jest jednak jasne, czy niewielkie narażenie na krzemionkę może spowodować takie zmiany u ludzi w przypadku zawodowego narażenia na nią. Gdyby tak było, to pod pojęciem nefropatii krzemowej należałoby rozumieć nie tylko KZN, ale także nefropatię śródmiąższową.

#### PChN i śmiertelność z powodu chorób nerek

Występowanie PChN związanej z narażeniem na krzemionkę jest często poruszane w piśmiennictwie i dotyczy głównie osób pracujących w narażeniu na nią powyżej 10 lat, z rozpoznaniem pylicy, palących papierosy oraz częściej rasy innej niż kaukaska [59]. W dużym badaniu chorych z pylicą aż 33% spośród 283 osób, z dostępnymi wynikami badań laboratoryjnych, miało kreatyninę powyżej 1,5 mg/dl [60]. Związek krzemionki z PChN potwierdzają badania środowiskowe – w Izraelu częstość PChN u osób powyżej 60. roku życia jest wyższa wśród Beduinów niż u Żydów, co wiąże się z narażeniem środowiskowym na krzemionkę wynikającym z miejsca zamieszkania [57]. Dokładny mechanizm rozwoju PChN u osób narażonych na krzemionkę nie jest jednak znany. Nie wykazano również, żeby krzemionka powodowała większą śmiertelność z powodu chorób nerek.



## WNIOSKI

Częstość występowania PChN we współczesnym świecie stale rośnie. Nie jest jasne, w jakim stopniu wynika to z narażenia na czynniki środowiskowe. Ponad wszelką wątpliwość udowodniono jednak patogenezyczny i epidemiologiczny związek między temperaturą otoczenia a kamicą nerkową, między wysokimi stężeniami ołowiu a ostrą nefropatią ołowiczą oraz między przewlekłą ekspozycją na krzemionkę a nefropatią krzemową przebiegającą jako AAV.

Zapobieganie tym nefropatiom wydaje się stosunkowo proste. Zasady ochrony przed toksycznym wpływem metali ciężkich i pyłu krzemionki są ściśle określone. Zasady ochrony przed pyłem określono w Dyrektywie 98/24/WE [61]. W pierwszej kolejności należy odpowiedzieć na pytania: czy można uniknąć wytwarzania pyłu i czy można zastosować substancję o niższym ryzyku dla zdrowia. W niektórych przypadkach takiej możliwości jednak nie ma. Wtedy należy ograniczyć zagrożenia poprzez stosowanie dobrych praktyk.

Ochrona zdrowia przed wpływem niekorzystnych warunków związanych ze środowiskiem pracy i sprawowanie profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracującymi jest zadaniem służby medycyny pracy. Pracownicy narażeni na pył o działaniu zwłókniającym i toksyczny wpływ metali ciężkich są poddawani systematycznym badaniom profilaktycznym (wstępnym, okresowym i kontrolnym), które warto wykorzystać do edukowania pracowników. W profilaktyce kamicy nerkowej najważniejsza jest prawidłowa podaż płynów. Poza zapewnieniem przez pracodawcę dostępu do odpowiedniej ilości wody pitnej ważna jest również edukacja narażonych pracowników i zapewnienie im wystarczającej liczby przerw w pracy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych. DzU z 2009 r. nr 105, poz. 869
2. Rutkowski B., Król E.: Epidemiology of chronic kidney disease in central and eastern Europe. *Blood Purif.* 2008;26:381–385, <http://dx.doi.org/10.1159/000137275>
3. Purnell T.S., Auguste P., Crews D.C., Lamprea-Montalegre J., Olufade T., Greer R. i wsp.: Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: A systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:953–973, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.022>
4. Perazella M.A.: Toxic nephropathies: Core curriculum 2010. *Am. J. Kidney Dis.* 2010;55(2):399–409, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.046>
5. Antonowicz-Juchniewicz J., Jodkowska A., Kwiecińska D.: Nefropatie wtórne w praktyce lekarza medycyny pracy. I. Nefropatie wtórne w przebiegu narażenia zawodowego. *Med. Pr.* 2006;57(4):389–400
6. Makol A., Reilly M.J., Rosenman K.D.: Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006) – A report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am. J. Ind. Med.* 2011;54(4):255–262, <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20917>
7. Renke M., Kryger T., Renke W., Nahorski W.L., Rutkowski B.: Ostra niewydolność nerek u pacjenta z ciężką malarią tropikalną. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2001;5(4):246–248
8. Davidson P.J., Sheerin I.G., Frampton C.: Renal stone disease in Christchurch, New Zealand. Part I: Presentation and epidemiology. *N. Z. Med. J.* 2009;122(1297):49–56
9. Brikowski T.H., Lotan Y., Pearle M.S.: Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;105(28):9841–9846, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0709652105>
10. Fakheri R.J., Goldfarb D.S.: Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: Implications of global warming. *Kidney Int.* 2011;79(11):1178–1185, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.76>
11. Atan L., Andreoni C., Ortiz V., Silva E.K., Pitta R., Atan F. i wsp.: High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology* 2005;65(5):858–861, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.11.048>
12. Borghi L., Meschi T., Amato F., Novarini A., Romanelli A., Cigala F.: Hot occupation and nephrolithiasis. *J. Urol.* 1993;150(6):1757–1760
13. Cramer J.S., Forrest K.: Renal lithiasis: Addressing the risks of austere desert deployments. *Aviat. Space Environ. Med.* 2006;77(6):649–653
14. Renal stones in top people. *Br. Med. J.* 1971;2(5763):668–669, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5763.668>
15. Arrúe U.F., Agirre A.J.J., Capelastegui E.V.: Mortality among steel workers of the Basque Country. *Gac. Sanit.* 1995;9(50):287–294
16. Cledes J., Allain P.: Chronic lead nephropathy. Epidemiology and diagnosis. *Presse Med.* 1992;21:759–762
17. Landrigan P.J.: Current issues in the epidemiology and toxicology of occupational exposure to lead. *Environ. Health Perspect.* 1990;89:61–66, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.908961>
18. Jakubowski M., Trzinka-Ochocka M., Raźniewska G.: Monitoring biologiczny narażenia na ołów i kadm

- w przemyśle w Polsce. Sprawozdanie z realizacji tematu SPR II 4.6. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1997
19. Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Rażniewska G.: Ocena narażenia zawodowego na ołów w Polsce. *Med. Pr.* 2005;56(5):395–404
  20. Międzyresortowa Komisja ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy: Czynniki Szkodliwe w Środowisku Pracy – wartości dopuszczalne. Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2003
  21. Longman-Adham M.: Renal effects of environmental and occupational lead exposure: A review. *Environ. Health Perspect.* 1997;105:928–938, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.97105928>
  22. Goch A., Goch J.H.: Rola ołowiu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2005;18:351–353
  23. Jakubowski M.: Poziomy biologiczne ołowiu u mieszkańców Polski. *Med. Pr.* 1993;44(6):15–34
  24. Weaver V.M., Jarr B.G., Schwartz B.S., Todd A.C., Ahn K.D., Lee S.S. i wsp.: Association of lead dose biomarkers, uric acid, renal function in Korean lead workers. *Environ. Health Perspect.* 2005;113:36–42, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7317>
  25. Rutkowski B., Renke M., Chmielewski M.: Cewkowo-śródmiażdżowe choroby nerek. W: Książek A., Rutkowski B. [red.]. *Nefrologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, ss. 289–304
  26. Brewster U.C., Perazella M.A.: A review of chronic lead intoxication: An unrecognized cause of chronic kidney disease. *Am. J. Med. Sci.* 2004;327:341–347, <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200406000-00008>
  27. Hsiao C.Y., Wu H.D., Lai J.S., Kuo H.W.: A longitudinal study of the effects of long-term exposure to lead among lead battery factory workers in Taiwan (1989–1999). *Sci. Total Environ.* 2001;279:151–158, [http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697\(01\)00762-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697(01)00762-8)
  28. Khalil-Manesh F., Gonick H.C., Cohen A.H., Alinovi R., Bergamaschi E., Mutti A. i wsp.: Experimental model of lead nephropathy. I. Continuous high-dose lead administration. *Kidney Int.* 1992;41:1192–1203, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1992.181>
  29. Alasia D.D., Emem-Chioma P.C., Wokoma F.S.: Association of lead exposure, serum uric acid and parameters of renal function in Nigerian lead-exposed workers. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2010;1:182–190
  30. Evans M., Elinder C.G.: Chronic renal failure from lead: Myth or evidence-based fact? *Kidney Int.* 2011;79:272–279, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.394>
  31. Weaver V.M., Griswold M., Todd A.C., Jaar B.G., Ahn K.D., Thompson C.B. i wsp.: Longitudinal associations between lead dose and renal function in lead workers. *Environ. Res.* 2009;109:101–107, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2008.09.005>
  32. Chowdhury R., Darrow L., McClellan W., Sarnat S., Steenland K.: Incident ESRD among participants in a lead surveillance program. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;64(1):25–31, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.005>
  33. Chowdhury R., Mukhopadhyay A., McClellan W., Sarnat S., Darrow L., Steenland K.: Survival patterns of lead-exposed workers with end-stage renal disease from adult blood lead epidemiology and surveillance program. *Am. J. Med. Sci.* 2015;349(3):222–227, <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000387>
  34. Wen-Hung H., Ja-Liang L., Dan-Tzu L.-T., Ching-Wei H., Kuan-Hsing Ch., Tzung-Hai Y.: Environmental lead exposure accelerates progressive diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:742545, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/742545>
  35. Lin J.L., Lin-Tan D.T., Yu C.C., Li Y.J., Huang Y.Y., Li K.L.: Environmental exposure to lead and progressive diabetic nephropathy in patients with type II diabetes. *Kidney Int.* 2006;69(11):2049–2056, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001505>
  36. Weaver V.M., Schwartz B.S., Ahn K.D., Stewart W.F., Kelsey K.T., Todd A.C. i wsp.: Associations of renal function with polymorphisms in the delta-aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase genes in Korean lead workers. *Environ. Health Perspect.* 2003;111(13):1613–1619, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6116>
  37. Weaver V.M., Lee B.K., Todd A.C., Ahn K.D., Shi W., Jaar B.G. i wsp.: Effect modification by delta-aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase gene polymorphisms on associations between patella lead and renal function in lead workers. *Environ. Res.* 2006;102(1):61–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2006.01.001>
  38. Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Nowak U.: Ocena skuteczności działań profilaktycznych u pracowników narażonych na ołów na podstawie badań monitoringu biologicznego. *Med. Pr.* 2006;57(6):537–542
  39. Marek K.: Pylica krzemowa. W: Marek K. [red.]. *Choroby zawodowe*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003, ss. 69–78
  40. Calvert G.M., Rice F.L., Boiano J.M., Sheehz J.W., Sanderson W.T.: Occupational silica exposure and risk of various diseases: An analysis using death certificates from 27 sta-

- tes of the United States. *Occup. Environ. Med.* 2003;60(2): 122–129, <http://dx.doi.org/10.1136/oem.60.2.122>
41. Steenland K., Sanderson W., Calvert G.M.: Kidney disease and arthritis in a cohort study of workers exposed to silica. *Epidemiology* 2001;12(4):405–412, <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-200107000-00010>
42. Ghahramani N.: Silica nephropathy. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2010;1(3):108–115
43. Chen M., Kallenberg C.G.: The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun. Rev.* 2010;9(5):293–298, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.10.008>
44. Makol A., Reilly M.J., Rosenman K.D.: Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006) – A report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am. J. Ind. Med.* 2011;54(4):255–262, <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20917>
45. Stratta P., Canavese C., Messuerotti A., Fenoglio I., Fubini B.: Silica and renal diseases: No longer a problem in the 21st century? *J. Nephrol.* 2001;14(4):228–247
46. Stratta P., Messuerotti A., Canavese C., Coen M., Lucoli L., Bussolati B. i wsp.: The role of metals in autoimmune vasculitis: Epidemiological and pathogenic study. *Sci. Total Environ.* 2001;270(1–3):179–190, [http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00800-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00800-7)
47. Kallenberg C.G., Rarok A., Stegeman C.A., Limburg P.C.: New insights into the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Autoimmun. Rev.* 2002;1(1–2):61–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S1568-9972\(01\)00008-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1568-9972(01)00008-8)
48. Tesar V., Hruskova Z.: ANCA-associated renal vasculitis – An update. *Contrib. Nephrol.* 2013;181:216–228, <http://dx.doi.org/10.1159/000348634>
49. Bolton W.K., Suratt P.M., Strugill B.C.: Rapidly progressive silicon nephropathy. *Am. J. Med.* 1981;71(5):823–828, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90374-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(81)90374-0)
50. Osorio A.M., Thun M.J., Novak R.F., van Cura E.J., Avner E.D.: Silica and glomerulonephritis: Case report and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; 9(3):224–230, [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(87\)80059-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80059-8)
51. Mulloy K.B.: Silica exposure and systemic vasculitis. *Environ. Health Perspect.* 2003;111(16):1933–1938, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6400>
52. Brener Z., Cohen L., Goldberg S.J., Kaufman A.M.: ANCA-associated vasculitis in Greek siblings with chronic exposure to silica. *Am. J. Kidney Dis.* 2001;38(5):28, <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.28625>
53. Bartůnková J., Pelclová D., Fenclová Z., Sedivá A., Lebedová J., Tesar V. i wsp.: Exposure to silica and risk of ANCA-associated vasculitis. *Am. J. Ind. Med.* 2006; 49(7):569–576, <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20327>
54. Hogan S.L., Cooper G.S., Savitz D.A., Nylander-French L.A., Parks C.G., Chin H. i wsp.: Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: A population-based, case-control study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2(2):290–299, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03501006>
55. Yamazaki S., Yoshiike F., Hirai K., Kakegawa T., Ikeda M., Nagata A. i wsp.: Silica-associated systemic lupus erythematosus in an elderly man. *Intern. Med.* 2007;46(22):1867–1871, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0015>
56. Fujii Y., Arimura Y., Waku M., Fujii A., Nakabayashi K., Nagasawa T.: A case of IgA nephropathy associated with silicosis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2001;43(7):613–618
57. Goldsmith J.R., Goldsmith D.F.: Fiberglass or silica exposure and increased nephritis or ESRD (end-stage renal disease). *Am. J. Ind. Med.* 1993;23(6):873–881, <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.4700230605>
58. Dobbie J.W., Smith M.J.: Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: The missing factor in analgesic nephropathy. *Scott. Med. J.* 1982;27(1):10–16
59. Vupputuri S., Parks C.G., Nylander-French L.A., Owen-Smith A., Hogan S.L., Sandler D.P.: Occupational silica exposure and chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2012;34(1):40–46, <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2011.623496>
60. Rosenman K.D., Moore-Fuller M., Reilly M.J.: Kidney disease and silicosis. *Nephron* 2000;85(1):14–19, <http://dx.doi.org/10.1159/000045624>
61. Dyrektywa UE – Council Directive 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (fourteen individual Directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/ECC). *Off. J. Eur. Commun.* 131/12, 5.5.1998, ss. 11–23 (May 5, 1998)