

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO DỊCH RỬA PHẾ QUẢN-PHẾ NANG Ở BỆNH NHÂN BỤI PHỔI SILÍC

ĐỒNG KHẮC HÙNG, Học viện Quân y
TẠ BÁ THẮNG, Bệnh viện 103

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Bệnh bụi phổi silíc (BBPSi) là một bệnh nghề nghiệp mắc BBPSi khá cao, số trường hợp phát hiện ngày càng tăng: năm 1972 là 114 trường hợp, năm 1981 là 2.169 trường hợp và đến năm 1989 là 4.189 bệnh nhân, năm 1990 BBPSi chiếm 89,94% trong các bệnh nghề nghiệp được giám định [2], [3]. Vì vậy BBPSi đang là mối quan tâm không chỉ của ngành y tế mà còn là vấn đề mang tính xã hội. BBPSi tiến triển dần dần, dẫn đến xơ phổi mặc dù bệnh nhân không còn tiếp xúc với môi trường có bụi Silíc (Si) nữa và hậu quả là suy hô hấp, nhiễm trùng phổi, tâm phế mạn và tử vong [5], [8], [10]. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy hạt SiO₂ gây nên u hạt viêm ở phổi. Phế nang viêm đại thực bào có vị trí trọng tâm trong bệnh sinh của BBPSi. Nghiên cứu vai trò các tế bào viêm và đặc điểm phế nang viêm có giá trị quan trọng trong việc đánh giá quá trình tiến triển, tiên lượng và theo dõi kết quả điều trị BBPSi [6], [9]. Các nghiên cứu về đặc điểm các tế bào viêm trong dịch RPQPN ở Việt nam còn ít, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: **Đánh giá sự thay đổi các tế bào dịch rửa phế quản-phế nang và chức năng đại thực bào phế nang ở bệnh nhân bụi phổi Silíc.**

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 30 bệnh nhân, tuổi trung bình 48,13 ± 7,53, nam 20, nữ 10, đã được chẩn đoán xác định là BBPSi, điều trị nội trú tại khoa bệnh nghề nghiệp, máu, độc xạ và khoa lao và bệnh phổi-Bệnh viện 103 từ tháng 12/ 2006 đến tháng 3/ 2008.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là BBPSi theo tiêu chuẩn của Viện Y học lao động và môi trường, Viện giám định y khoa - Bộ Y tế (1992) và đã được Hội đồng giám định bệnh nghề nghiệp trung ương giám định là BBPSi [2]. Loại trừ những bệnh nhân có bệnh phổi khác và chống chỉ định với soi phế quản và rửa phế quản-phế nang.

3. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, tiến cứu

- Hỏi và khám bệnh nhân, phát hiện các triệu chứng lâm sàng và đăng kí theo mẫu thống nhất.

- Các bệnh nhân được chụp Xquang, đo thông khí phổi tại khoa chẩn đoán hình ảnh và khoa lao và bệnh phổi - Bệnh viện 103

- Soi phế quản và rửa phế quản-phế nang (RPQPN):

+ Các bệnh nhân sau khi được làm các xét nghiệm như số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nhóm máu, thời gian máu đông máu chảy, điện tim, thông khí phổi để lựa chọn bệnh nhân có chỉ định soi phế quản và RPQPN

+ Phương pháp RPQPN: Tiến hành soi phế quản ống mềm tại phòng soi phế quản của Khoa lao và bệnh phổi-Bệnh viện 103. RPQPN thể tích nhỏ chọn lọc: Bịt đầu ống soi vào lỗ phế quản thủy giữa hoặc thủy dưới,

bơm 20-30ml dung dịch NaCl 9% qua catheter luôn phải liên tục bóp bóng để rửa sạch và hút lấy ở ngoài DRPQPN xét nghiệm

-Xét nghiệm các tế bào DRPQPN: Lấy 10 ml DRPQPN ở lần rửa đầu tiên để làm các xét nghiệm:

+ Xét nghiệm số lượng (SLTB) và công thức tế bào (Bạch cầu đa nhân trung tính-N; lymphocyte-L, Đại thực bào-ĐTĐ) trong DRPQPN tại khoa huyết học-Bệnh viện 103, bằng phương pháp nhuộm như xét nghiệm số lượng và công thức các tế bào máu

+ **Xét nghiệm tế bào TCD3, TCD4:** Xác định các tế bào TCD3, TCD4 bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (Direct immunofluorescence techniques): Dùng kháng thể đơn dòng kháng TCD3 và TCD4 có gắn huỳnh quang của hãng Becton Dickison (Hoa Kỳ). Máy đếm tế bào loại Partec (Partec flow cytometry) của hãng Sieenzymes (Hoa Kỳ). Số lượng của các tế bào TCD3, TCD4 được tính theo đơn vị: tế bào/mm³

+ **Xét nghiệm đánh giá chức năng của đại thực bào (ĐTĐ) phế nang:** lấy DRPQPN nhuộm và soi trên kính hiển vi, quan sát sự di chuyển và thực bào của ĐTĐ phế nang để đánh giá chức năng của chúng.

- Đánh giá kết quả nghiên cứu:

+ **Đánh giá kết quả lâm sàng:** Phân loại thể lâm sàng của BBPSi theo phân loại của ILO (1980) [1]: thể cấp tính, mạn tính, xơ hóa khối .

+Giá trị bình thường của SLTB, công thức tế bào, tế bào TCD3, TCD4 trong DRPQPN theo số liệu của các tác giả trong và ngoài nước [4]

+ **Đánh giá chức năng của ĐTĐ phế nang** theo tiêu chuẩn của Greenberg M.I. và cs (2007), Little F.F. và cs (2008) [5], [7].

- Xử lý số liệu trên phần mềm EPI 6.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Tuổi, giới, nghề nghiệp và thể lâm sàng:

Bảng 1. Tuổi và giới.

Tuổi/Giới	n (%)		Tổng
	40-<50	50-<60	
Nam	11 (36,66%)	9 (30%)	20 (66,66%)
Nữ	8 (26,66%)	2 (6,68%)	10 (33,34%)
Tổng	19 (63,32%)	11 (36,68%)	30 (100%)

Tuổi của các bệnh nhân chỉ gặp lứa tuổi từ 40-<60, nam chiếm 66,66% và gặp nhiều ở tuổi 40-<50 tuổi, nữ gặp 33,34% và 26,66% gặp ở tuổi 50-<60. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Liên (2003), thấy các bệnh nhân BBPSi chủ yếu là nam và ở tuổi trung niên [3].

Bảng 2. Nghề nghiệp của bệnh nhân nghiên cứu.

Nghề nghiệp	n	%
Đúc, hàn	4	13,33
Xây dựng	8	26,67
Sản xuất vật liệu xây dựng	18	60,0
Tổng	30	100

Các bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu làm nghề sản

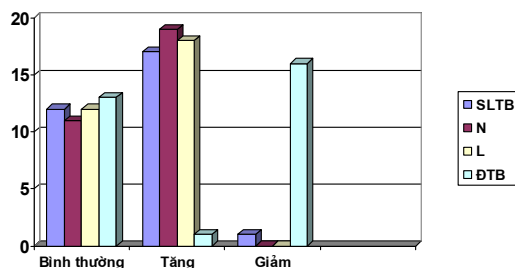
xuất các vật liệu xây dựng (60%), nghề xây dựng chiếm 26,67%, và chỉ có 13,33% bệnh nhân làm nghề đúc, hàn. Các nghiên cứu nhận thấy BBPSi thường gặp ở những người làm việc trong môi trường ô nhiễm bụi Si như khai thác và sản xuất đá, cơ khí, luyện kim, gốm sứ, sản xuất vật liệu chịu lửa .v.v, bởi các nghề này có nồng độ bụi SiO₂ tự do trong môi trường lao động rất cao [5], [10].

Trong các bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi chỉ gặp 2 thể lâm sàng: thể mạn tính và xơ hóa khối, trong đó thể mạn tính chiếm đa số (93,33%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nhận xét của các tác giả gặp thể mạn tính chiếm tỷ lệ cao nhất trong tất cả bệnh nhân mắc BBPSi [5], [10]. Thể xơ hóa khối thường ít gặp do những người này mắc thể này thường gây suy giảm khả năng lao động rất nhanh, nên thường được giám định sớm và nghỉ làm việc.

2. Thay đổi các tế bào trong DRPQPN của bệnh nhân BBPSi:

Bảng 3. Giá trị trung bình các tế bào DRPQPN ở bệnh nhân BBPSi.

Nhóm Tế bào DRPQPN	X ± SD		P
	Giá trị bình thường [4,7]	Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	
SLTB (x10 ⁶ /ml)	1,62 ± 0,36	2,21 ± 1,08	<0,05
N (%)	18,7 ± 5,8	30,08 ± 9,78	<0,05
L (%)	19,0 ± 3,7	22,76 ± 6,02	<0,05
ĐTĐ (%)	76,4 ± 14,3	46,38 ± 14,27	<0,05



Biểu đồ. Thay đổi các tế bào DRPQPN ở bệnh nhân BBPSi.

Giá trị trung bình của SLTB, tế bào N, L đều tăng so với nhóm người bình thường một cách rõ rệt, riêng số lượng trung bình của ĐTĐ giảm rõ rệt so với giá trị bình thường (P<0,05). Đa số bệnh nhân tăng SLTB, tế bào N, L và giảm ĐTĐ (P<0,05). Perdereau C. và cs (2006) thấy trong DRPQPN ở bệnh nhân BBPSi cấp tính, ĐTĐ chiếm chủ yếu (93%), L chiếm 5%, N chiếm tỷ lệ rất thấp (2%) [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy SLTB và các tế bào L, N tăng, trong khi đó ĐTĐ lại giảm. Sự khác biệt này có thể do số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều là BBPSi mạn tính. Greenberg M.I. và cs (2007) cho rằng trong giai đoạn đầu của BBPSi, ĐTĐ phế nang được huy động đầu tiên để thực bào bụi Si, nếu ĐTĐ bị tổn thương hoặc chết sẽ giải phóng ra các cytokine như IL1, TNFα, IL8, leukotriene, các yếu tố tăng trưởng .v.v. Chính các yếu tố này gây chiêu mộ các tế bào viêm đến phổi và hậu quả là làm cho quá trình viêm phế nang càng tiến triển [5].

Bảng 4. Giá trị trung bình các tế bào TCD3, TCD4 trong DRPQPN.

Nhóm Tế bào (tb/mm ³)	X ± SD		P
	Giá trị bình thường [7]	Nhóm bệnh nhân nghiên cứu	
TCD3	1325 ± 178,64	1654 ± 213,6	<0,05
TCD4	626 ± 196,6	1142 ± 215,46	<0,05

Giá trị trung bình tế bào TCD3 trong DRPQPN của bệnh nhân BBPSi là 1325 ± 178,64 và TCD4 là 626 ± 196,6 tế bào/mm³, đều tăng hơn so với giá trị bình thường rõ rệt (P<0,05). Tỷ lệ bệnh nhân BBPSi tăng số lượng tế bào TCD3, TCD4 trong dịch phế quản phế nang đều chiếm chủ yếu (17/30 -19/30 bệnh nhân). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nhận xét của Sato T. và cs (2006), Greenberg M.I. và cs (2007), Perdereau C. và cs (2006), Hamilton R.F. và cs (2008) đều nhận thấy tăng số lượng TCD3, TCD4 trong DRPQPN ở bệnh nhân BBPSi. Ngoài ra các tác giả cũng thấy tăng cả TCD45, TCD25, TCD8 trong DRPQPN của bệnh nhân BBPSi [5], [6], [8], [9]. Trong BBPSi, tế bào lymphô T được huy động đến phổi tham gia quá trình đáp ứng viêm nhằm loại bỏ hạt bụi Si ra khỏi phế nang. Tế bào TCD4 có vai trò nhận diện các kháng nguyên và sản xuất các cytokin gây chiêu mộ, chiêu mộ các tế bào viêm tới ổ viêm. TCD4 còn sản xuất các cytokin như IL2, IL4, IL5, IFNγ .v.v. Mặt khác TCD4 còn làm tăng quá trình apoptosis để kiểm soát quá trình nhiễm trùng hô hấp và giúp TCD8 và lymphô B sản xuất các cytokine khác tham gia vào đáp ứng miễn dịch chống lại sự xâm nhập của bụi Si và các vi khuẩn [7].

Bảng 5. Chức năng ĐTĐ trong DRPQPN ở bệnh nhân BBPSi:

Chức năng ĐTĐ	Tỷ lệ	n	%
Bình thường		8	26,66
Kém		18	60,0
Tốt		4	13,34
Tổng		30	100

Chúng tôi thấy 60% bệnh nhân có chức năng ĐTĐ trong DRPQPN kém. ĐTĐ có chức năng bình thường gặp 26,66% và chỉ có 13,34% bệnh nhân có chức năng ĐTĐ tốt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nhận xét của Greenberg M.I. và cs (2007), thấy trong BBPSi mạn tính chức năng của ĐTĐ phế nang kém và không đủ khả năng tiêu diệt được hạt bụi Si [5]. Chính điều này càng làm cho bệnh BBPSi tiến triển ngày càng nặng dần và không hồi phục. Các tác giả cũng nhận thấy rằng khi ĐTĐ phế nang chứa hạt Si bị chết sẽ giải phóng ra các cytokine, gốc tự do, yếu tố hóa ứng động làm tăng quá trình đáp ứng viêm trong phổi. Mặt khác ĐTĐ chết giải phóng ra hạt bụi Si, các ĐTĐ khác sẽ thực bào hạt Si này và chu kì đáp ứng miễn dịch mới lại lặp lại như ban đầu. Hậu quả cuối cùng là xơ hóa và phá hủy nhu mô phổi không hồi phục [6], [7]. Đây chính là cơ chế sinh học chủ yếu và đặc trưng của BBPSi.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu, bước đầu chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Giá trị trung bình của SLTB, tế bào N, L trong DRPQPN của bệnh nhân BBPSi đều tăng, riêng giá trị trung bình ĐTĐ giảm rõ rệt.
- Giá trị trung bình tế bào TCD3 trong DRPQPN của bệnh nhân BBPSi là 1325 ± 178,64 và TCD4 là 626 ±

196,6 tế bào/mm³ đều tăng.

- Chức năng ĐTB trong DRPQPN kém gấp ở 60% bệnh nhân BBPSi.

SUMMARY:

Study of cytology in broncho-alveolar lavage fluids in the patients with silicosis

Objects: Assess the cytologic changes and macrophage functions in broncho-alveolar lavage fluids in the patients with silicosis. Subjects and methods: This study was performed in 30 patients with silicosis in hospital 103 from 12/ 2006 to 3/2008. Bronchoscopy and broncho-alveolar lavage were performed all patients. Results: Average quantities of neutrophil, lymphocyte, TCD3, TCD4 increased, but average quantities of macrophage decreased in broncho-alveolar lavage fluids. 60% patients had bad macrophage function.

Key words: Cytology; Macrophage function; Broncho-alveolar lavage fluid; Silicosis

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2005), *Hướng dẫn sử dụng Bảng phân loại quốc tế ILO-2000 phim Xquang các bệnh bụi phổi*, NXB Y học, Hà Nội.

2. Bộ Y tế (2003), "Tiêu chuẩn bụi silíc", *Tiêu chuẩn vệ sinh lao động*, NXB Y học, Hà Nội, tr 26.

3. Nguyễn Thị Bích Liên (2003), "Tình hình mắc bệnh bụi phổi silíc ở công nhân công ty ốp lát và xây dựng Bình

Định", *Tạp chí y học thực hành*, Hà Nội, 42 (442 - 443), tr 20 - 22.

4. Đỗ Quyết (1994), *Nghiên cứu biến đổi tế bào phế nang và giá trị của kỹ thuật sinh thiết xuyên thành trong chẩn đoán bệnh bụi phổi silíc*, Luận án PTS khoa học y - dược, Hà Nội.

5. Greenberg M.I., Waksman J. (2007), "Silicosis: a review", *Dis. Mon.* 2007, 53, pp 394-416.

6. Hamilton R.F., Thakur S.A., Holian A. (2008), "Silica binding and toxicity in alveolar macrophages", *Free radical biology and medicine* 2008, 44, pp 1246-1258.

7. Little F.F., Wilson K.C., Berman J.S. et al (2008), "Lymphocyte and macrophage mediated inflammation in the lung", *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, McGraw - Hill, New York, Vol. I, pp 291-305.

8. Perdereau C., Godat E., Maurrel M. Et al (2006), "Cystein cathepsins in human silicatic broncho-alveolar lavage fluids", *Biochimica et biophysica Acta.* 2006, 1762, pp 351-356.

9. Sato T., Takeno M., Honma K. Et al (2006), "Heme-oxygenase-1, a potential biomarker of chronic silicosis, attenuates silica induced lung injury", *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2006, 174, pp 906-914.

10. Choudat D. (2000), "Reconnaissance et réparation des maladies respiratoires professionnelles", *EMC-pneumologie*, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Paris 2000, pp 275-289.