

# TỔNG QUAN BỆNH VIÊM GAN CẤP TÍNH KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN Ở TRẺ EM

ThS. NGUYỄN VĂN DIỄN

Đại học Y khoa, Đại học Cardiff, Vương quốc Anh

Phản biện khoa học: TS. LÊ VĂN NAM

**TÓM TẮT:** Nổi lên từ đầu tháng 4/2022, bệnh viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em, kể cả ở các trẻ có tiền sử khỏe mạnh, đã dấy lên mối lo ngại y tế trên toàn cầu. Từ đó đến nay, số ca bệnh được ghi nhận tiếp tục gia tăng và mở rộng phạm vi ra nhiều quốc gia, vùng lãnh thổ trên toàn thế giới. Đến nay, tuy đã có nhiều nỗ lực toàn cầu trong nghiên cứu nhằm xác định căn nguyên bệnh, nhưng những hiểu biết về bệnh vẫn còn hạn chế. Đến hết tháng 6/2022, Việt Nam chưa ghi nhận ca bệnh viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em nào, song vẫn tiềm ẩn nhiều nguy cơ lây nhiễm căn bệnh này vào trong nước. Điều này đòi hỏi cần phải nâng cao nhận thức và cảnh giác về bệnh viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em. Bài báo này cung cấp góc nhìn tổng quan hiện tại về bệnh và một số biện pháp trong giám sát, sàng lọc, dự phòng và điều trị viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em.

**Từ khóa:** Viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân, trẻ em, dự phòng.

**ABSTRACT:** The recent emergence of an acute hepatitis outbreak in immunocompetent children without any known cause has been posing a global health concern since April, 2022. Since then, the number of reported cases has continued to increase with more countries involved worldwide. Although a collective global effort has been going into the outbreak etiology identification, current data remains limited. In Vietnam, in spite of no case reported to date (6/2022), the disease is still a health threat to the public, that requires a continued vigilance on. Here we concisely and comprehensively summarise current understanding about unknown acute hepatitis in children, including disease screening and surveillance, prevention, and management.

**Keywords:** Unknown acute hepatitis, children, prevention.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Nguyễn Văn Diễn, Email: nguyenv3@cardiff.ac.uk

Ngày nhận bài: 02/6/2022; mời phản biện khoa học: 6/2022; chấp nhận đăng: 22/6/2022.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Đầu tháng 4/2022, khi đại dịch COVID-19 từng bước được kiểm soát ở nhiều quốc gia trên thế giới, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) nhận được những thông tin về các ca bệnh có biểu hiện lâm sàng của viêm gan cấp tính ở lứa tuổi trẻ em, kể cả ở các trẻ có tiền sử khỏe mạnh. Đặc biệt, tất cả các bệnh nhi này đều âm tính với các căn nguyên virus gây viêm gan thường gặp (virus viêm gan A, B, C, D, E) [1]. Số lượng các ca bệnh được báo cáo ngày một gia tăng, xuất hiện thêm ở nhiều quốc gia, vùng lãnh thổ, khu vực khác nhau trên toàn cầu. Đáng lưu ý, bệnh dẫn đến suy gan cấp đòi hỏi phải ghép gan, thậm chí gây tử vong ở một tỉ lệ trẻ mắc bệnh. Điều này dấy lên mối lo ngại mới về sức khỏe cộng đồng toàn cầu, cần có các biện pháp điều tra, xác định và can thiệp kịp thời. Tuy vậy, cho đến nay, dữ liệu về bệnh vẫn còn hạn chế, chủ yếu đến từ các báo cáo quan sát ca bệnh hoặc chùm ca bệnh, góc nhìn chuyên gia, cùng với các giả thuyết được các nhà khoa học đặt ra về nguyên nhân của bệnh. Do đó, đặt ra đòi hỏi các nghiên cứu đi sâu và hệ thống để

đánh giá toàn diện về đợt bùng phát này [2-8].

Tại Việt Nam chưa ghi nhận ca bệnh nào, song Bộ Y tế đã chủ động phát hành Công văn số 2480/BYT-DP ngày 13/5/2022 về việc tăng cường giám sát các trường hợp viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em [9]. Các chuyên gia cũng cho rằng, căn bệnh này vẫn tiềm ẩn nhiều nguy cơ lây nhiễm vào nước ta, trong khi hiểu biết về bệnh còn đang hạn chế. Do vậy, việc cập nhật, nâng cao nhận thức cũng như cảnh giác về tình hình bệnh đóng vai trò then chốt trong sàng lọc, chẩn đoán và quản lý hiệu quả bệnh trong thời gian tới.

Chúng tôi tóm lược một số thông tin đã được các nhà khoa học công bố trên thế giới về đợt bùng phát viêm gan cấp tính nặng không rõ nguyên nhân ở trẻ em. Qua đó, cung cấp góc nhìn tổng quan, toàn diện về các thuật ngữ liên quan, đặc điểm dịch tễ học, đặc điểm lâm sàng, các giả thuyết về nguyên nhân gây bệnh và một số biện pháp giám sát, sàng lọc, dự phòng, điều trị theo mức độ bằng chứng hiện tại.

## 2. MỘT SỐ THUẬT NGỮ LIÊN QUAN.

Định nghĩa về ca bệnh viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em [10].

Định nghĩa	WHO và ECDC	Anh, Xứ Wales, Bắc Ireland	Scotland
Ca bệnh khẳng định	Chưa được định nghĩa ở thời điểm hiện tại	- Người bệnh biểu hiện viêm gan cấp tính với hoạt độ AST hoặc ALT trên 500 IU/L và - Tuổi từ 10 trở xuống (kể từ ngày 01/01/2022) và - Không do các virus gây viêm gan thường gặp (A, B, C, D, E)	- Người bệnh biểu hiện viêm gan cấp tính với hoạt độ AST hoặc ALT trên 500 IU/L và - Tuổi từ 10 trở xuống (kể từ ngày 01/01/2022) và - Không xác định được tác nhân gây bệnh
Ca bệnh khả nghi	- Người bệnh biểu hiện viêm gan cấp tính với hoạt độ AST hoặc ALT trên 500 IU/L và - Tuổi từ 16 trở xuống (kể từ ngày 01/10/2021) và - Không do các virus gây viêm gan thường gặp (A, B, C, D, E)	- Người bệnh biểu hiện viêm gan cấp tính với hoạt độ AST hoặc ALT trên 500 IU/L và - Tuổi từ 11-16 (kể từ ngày 01/01/2022) và - Không do các virus gây viêm gan thường gặp (A, B, C, D, E)	- Người bệnh tuổi từ 10 trở xuống (kể từ ngày 01/01 năm 2022), có biểu hiện vàng da mà không xác định được tác nhân gây bệnh hoặc - Người ở bất cứ độ tuổi nào, có tiếp xúc với ca bệnh khẳng định hoặc ca bệnh khả nghi (kể từ ngày 01/01/2022).
Ca bệnh có liên quan về dịch tễ	- Người bệnh có biểu hiện viêm gan cấp tính không do các virus gây viêm gan thường gặp (A, B, C, D, E) và - Bất kì độ tuổi nào và - Tiếp xúc gần với ca bệnh khả nghi kể từ ngày 01/10/2021	- Người bệnh có biểu hiện viêm gan cấp tính không do các virus gây viêm gan thường gặp (A, B, C, D, E) và - Bất kì độ tuổi nào và - Tiếp xúc gần với ca bệnh khẳng định kể từ ngày 01/01/2022	Không có định nghĩa

Các định nghĩa ban đầu về ca bệnh viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân được đưa ra và sử dụng bởi cơ quan y tế Vương quốc Anh. Theo đó, phân loại thành ca bệnh khẳng định, ca bệnh khả nghi và các trường hợp có liên quan về dịch tễ học. Các định nghĩa này sau đó được Trung tâm Dự phòng và Kiểm soát bệnh tật châu Âu (European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC) khuyến cáo các nước thành viên sử dụng trong giai đoạn đầu của đợt bùng phát.

Tuy nhiên, trước diễn biến phức tạp của bệnh, WHO đã đưa ra định nghĩa ca bệnh lâm thời, được cả WHO và ECDC khuyến cáo sử dụng trong xác định và phân loại ca bệnh. Theo đó, định nghĩa này có một vài khác biệt nhỏ so với định nghĩa ca bệnh được sử dụng trong giai đoạn đầu của đợt bùng phát trước đó ở Vương quốc Anh và ECDC (bảng trên).

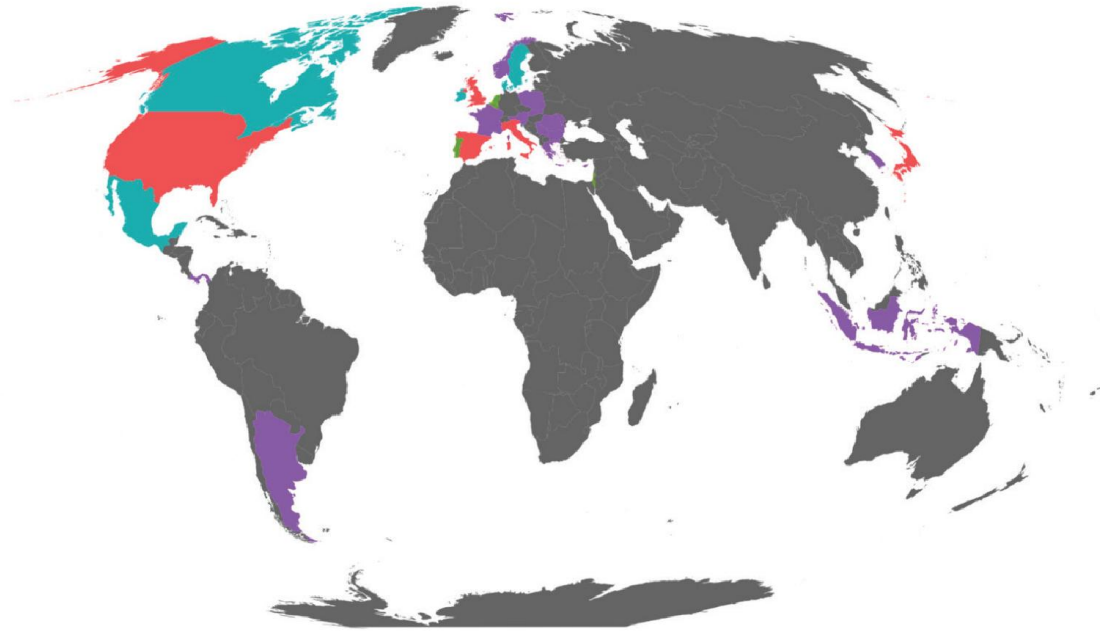
### 3. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ LÂM SÀNG.

Đợt bùng phát viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em bắt đầu được ghi nhận chính thức từ ngày 05/4/2022 trong một báo cáo nhanh về 10 trường hợp bệnh nhi dưới 10 tuổi, tiền sử hoàn toàn khỏe mạnh, ở miền Trung Scotland [1]. Sau đó, cùng với việc điều tra, sàng lọc kĩ trên toàn Vương quốc Anh, ghi nhận gia tăng đáng kể số ca bệnh, nâng tổng số bệnh nhi bị ảnh hưởng

lên 74 ca. Từ đó, số lượng các ca bệnh được báo cáo ngày một gia tăng ở nhiều quốc gia, khu vực trên khắp thế giới, chủ yếu là các nước châu Âu, nhất là Vương quốc Anh. Đến ngày 27/5/2022, trên toàn thế giới có 650 ca bệnh từ 33 quốc gia được báo cáo. Ngoài ra, có 60 ca bệnh nghi ngờ, đang trong quá trình phân loại. Phần lớn các ca bệnh đến từ khu vực châu Âu (374 ca, chiếm 58%), kế đến là khu vực châu Mỹ (240 ca), khu vực Tây Thái Bình Dương (34 ca), Đông Nam Á (14 ca) và Trung Đông (5 ca) [10]. Đáng chú ý, phần lớn các ca bệnh phân bố ở Vương quốc Anh (222 ca) và Hoa Kỳ (216 ca) (hình bên). Kết quả sơ bộ từ ECDC tới ngày 20/05/2022 cho thấy, có tới 75,4% số ca bệnh là trẻ em dưới 5 tuổi [10]. Tại Việt Nam, đến cuối tháng 6/2022 chưa có ca bệnh nào được ghi nhận và báo cáo.

Bệnh cảnh lâm sàng của bệnh biểu hiện chủ yếu bằng vàng da (68,8%), nôn (57,6%), phân bạc màu (42,7%). Các triệu chứng đường tiêu hóa cũng được ghi nhận phổ biến với đi ngoài phân lỏng (43,1%), đau bụng (36,1%) và buồn nôn (25,7%). Các triệu chứng khác được báo cáo bao gồm lơ mơ (48,6%), sốt (28,5%) và các triệu chứng đường hô hấp (18,1%) [11]. Đặc biệt, tới nay đã có ít nhất 38 trường hợp (5%) đòi hỏi phải ghép gan và 9 bệnh nhi (1%) tử vong [10].

**Số ca bệnh:** ■ >20 ■ 11-20 ■ 6-10 ■ 1-5 ■ Không có dữ liệu



*Dịch tễ học viêm gan cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ em theo tổng số ca bệnh.*

#### 4. CÁC GIẢ THUYẾT VỀ NGUYÊN NHÂN.

Hiện tại, nguyên nhân chính xác của đợt bùng phát viêm gan cấp tính ở trẻ em chưa được sáng tỏ, đòi hỏi phải có thêm nhiều nghiên cứu và tầm soát để xác định căn nguyên gây bệnh. Dữ liệu sơ bộ hiện tại cho phép loại trừ căn nguyên gây viêm gan cấp tính thường gặp (các virus viêm gan A, B, C, D, E). Hàng loạt các giả thuyết căn nguyên đã được đặt ra để định hướng cho việc điều tra, xác định căn nguyên. Trong đó, nhóm căn nguyên truyền nhiễm được xem là nhóm hàng đầu, mặc dù các nhóm căn nguyên khác còn lại vẫn chưa thể loại trừ.

##### 4.1. Nhóm căn nguyên truyền nhiễm:

Đây là nhóm căn nguyên được đặt ra hàng đầu trong hầu hết các phân tích sơ bộ hiện tại. Thực vậy, các xét nghiệm tầm soát căn nguyên gây bệnh ghi nhận bằng chứng của một số tác nhân là virus. Báo cáo gần nhất từ Vương quốc Anh (ngày 13/5/2022) ghi nhận bằng chứng trên PCR của Human Adenovirus (HAdV), SARS-CoV-2, một số Human herpes virus (HHV-6, HHV-7), Epstein-Barr virus, Enterovirus, Cytomegalovirus và virus herpes đơn bào hô hấp. Trong đó HAdV và SARS-CoV-2 là hai virus gặp với tỉ lệ cao nhất.

##### 4.1.1. Adenovirus:

HAdV là các virus có nhân là chuỗi DNA xoắn kép, không có vỏ, thuộc giống *Mastadenovirus* của

họ *Adenoviridae*, bao gồm 7 loài khác nhau (HAdV A-G). Hiện nay, HAdV được phân loại thành hơn 100 týp dựa trên phân tích trình tự toàn bộ gen và là tác nhân gây bệnh thường gặp ở người, có phân bố rộng rãi toàn cầu. Có khoảng 5-10% số trẻ nữ nhi và trẻ em bị bệnh có sốt bởi HAdV gây ra, trong khi khảo sát ở người lớn cho thấy gần như tất cả có bằng chứng huyết thanh của nhiễm ít nhất một chủng HAdV trước đây [12]. HAdV lưu hành quanh năm, lây truyền qua đường phân - miệng, hít phải các giọt bắn đường hô hấp, hoặc tiếp xúc trực tiếp với mô hoặc máu bị nhiễm mầm bệnh. Ngoài ra, ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, có thể xảy ra hiện tượng tái hoạt HAdV [13]. Thống kê cho thấy tỉ lệ lưu hành HAdV liên quan tới nhiễm trùng đường hô hấp tương đối thấp (2-3%). Tỉ lệ này cao hơn đáng kể ở nhóm trẻ em dưới 5 tuổi (5-8%). Trong bệnh cảnh đường tiêu hóa, HAdV được phát hiện ở khoảng 5,0% bệnh nhân dưới 5 tuổi bị tiêu chảy [14]. Ở người khỏe mạnh, HAdV thường chỉ gây nhiễm khuẩn tự giới hạn, chủ yếu gây bệnh liên quan đến đường hô hấp, mắt (kết mạc) và đường tiêu hóa [15]. Tuy nhiên, ở một số quần thể đặc biệt, nhất là bệnh nhân suy giảm miễn dịch, có thể gặp nhiễm HAdV nặng hoặc nhiễm HAdV lan tỏa [16].

Ở thể thông thường điển hình, sau thời gian ủ bệnh từ 2-14 ngày, người nhiễm HAdV bắt đầu biểu hiện các bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng theo týp huyết thanh. Điều này một phần được cho là do



sự khác biệt về hướng tính tế bào giữa các týp [15]. Cụ thể, các triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp thường gặp trong nhiễm HAdV các týp huyết thanh 1-5, 7, 14 và 21, trong khi viêm kết mạc thường gặp hơn ở các týp huyết thanh 8, 19 và 37. Nhiễm các týp huyết thanh 40, 41 thường gây ra các triệu chứng đường tiêu hóa như đau bụng, nôn và đi ngoài phân lỏng. Một số trường hợp có biểu hiện chủ đạo của các triệu chứng đường tiết niệu - sinh dục, nhất là khi nhiễm các týp huyết thanh 11, 34 và 35 [15].

Viêm gan cấp do HAdV chủ yếu được ghi nhận ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, đặc biệt là với các týp huyết thanh 1, 3, 5 và 7 [15-18]. Trước đó, viêm gan trong bệnh cảnh nhiễm HAdV lan tỏa dẫn đến tử vong cũng được báo cáo ở bệnh nhi ghép tạng [18, 19]. Trong khi đó, vai trò chính xác của viêm gan cấp tính nặng do HAdV gây ra ở những người có sức đề kháng bình thường vẫn chưa rõ ràng với rất ít báo cáo ca bệnh viêm gan cấp tính [20, 21] và suy gan cấp tính [22-24]. Tuy vậy, một báo cáo ở 78 bệnh nhi có tăng hoạt độ AST và ALT ghi nhận một tỉ lệ đáng kể nhiễm HAdV [23]. Bên cạnh đó, một tổng quan hồi cứu về nhiễm HAdV, nhiễm HAdV lan tỏa ghi nhận ở 11 trong số 440 trường hợp (2,5%); trong đó, 5 trường hợp (45%) có sức đề kháng bình thường. Tác nhân được báo cáo bao gồm HAdV-3, HAdV-5 và HAdV-7 [25]. Đối với suy gan cấp do HAdV, việc ước tính dịch tễ học hiện tại còn khó khăn do không có đủ dữ liệu.

Trong bệnh cảnh của viêm gan cấp tính nặng ở trẻ em hiện nay, HAdV được xem là tác nhân nghi ngờ hàng đầu và đang tiếp tục được đánh giá thêm. Báo cáo tổng hợp đến ngày 19/5/2022 tại Anh cho thấy, trong số 122 ca bệnh được làm xét nghiệm tìm HAdV, có tới 91 ca (75%) dương tính. Virus được phát hiện thường xuyên nhất qua mẫu máu hoặc huyết thanh (77/97 ca xét nghiệm, chiếm 79,4%). Mẫu bệnh phẩm phân và bệnh phẩm đường hô hấp cũng phát hiện được virus nhưng với tỉ lệ thấp hơn nhiều, lần lượt là 43,9% và 27,3% [11]. Trong số mẫu dương tính, có 35 mẫu (dương tính trong mẫu máu) được phân tích định týp thành công. Kết quả cho thấy, phần lớn các trường hợp được phát hiện là týp 41 (22 mẫu, chiếm 77%).

Tuy nhiên, để xác định được chẩn đoán viêm gan do HAdV cần có bằng chứng phát hiện HAdV trong gan bằng các kĩ thuật đặc hiệu như nuôi cấy virus, nhuộm hóa mô miễn dịch, kính hiển vi điện tử, phản ứng chuỗi polymerase (PCR) và lai tại chỗ [19]. Trong khi đó, với các ca bệnh viêm gan cấp tính hiện tại, bằng chứng ghi nhận được đều từ các mẫu bệnh phẩm ngoài gan [26]. Hơn nữa, đến thời điểm hiện tại, không có bằng chứng trong y văn cho thấy HAdV týp 41 gây suy gan cấp tính ở trẻ

em có hệ miễn dịch bình thường. Do đó, vẫn chưa rõ ràng liệu HAdV-41 có phải là thủ phạm của đợt bùng phát viêm gan cấp ở trẻ em hiện nay.

Một giả thuyết được đặt ra để lí giải cho khả năng HAdV gây nên đợt bùng phát viêm gan cấp tính hiện nay là do bất thường về tính cảm thụ hoặc bất thường về đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân đối với HAdV, tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm HAdV tiến triển thành viêm gan nhiều hơn, thông qua cơ chế gây tổn thương gan trực tiếp hoặc gián tiếp qua đáp ứng miễn dịch bệnh lí. Hiện tượng bất thường trong tính cảm thụ hoặc đáp ứng miễn dịch với nhiễm HAdV kể trên có thể do không có hoặc ít phơi nhiễm với HAdV trước đó dưới tác động của đại dịch COVID-19. Thực tế cho thấy, trong suốt thời gian đỉnh điểm của đại dịch COVID-19, sự lưu hành của một số virus đường hô hấp, trong đó có HAdV ở người lớn và trẻ em được ghi nhận thấp hơn trước đó [27-29]. Ngay sau đỉnh dịch COVID-19, tình hình nhiễm HAdV cùng một số loại virus khác như virus hợp bào hô hấp được ghi nhận gia tăng đáng kể ở trẻ em. Điều này phù hợp với bệnh cảnh đỉnh dịch bệnh gây ra bởi các virus này tới trễ sau đại dịch COVID-19, do sự nói lỏng các biện pháp kiểm soát dịch không đặc hiệu [29]. Một lí do khác được đặt ra là do đồng nhiễm với SARS-CoV-2 hoặc căn nguyên nhiễm trùng khác. Petter Brodin và Moshe Arditi đề xuất giả thuyết SARS-CoV-2 hoặc căn nguyên nhiễm trùng kèm theo đóng vai trò là siêu kháng nguyên kích hoạt miễn dịch tế bào T không đặc hiệu, từ đó gây tổn thương gan cấp tính [30]. Một số khả năng khác cũng được đặt ra, bao gồm: do nhiễm SARS-CoV-2 hoặc tình trạng nhiễm trùng khác trước đó; hoặc do phơi nhiễm với thuốc, độc chất; hoặc yếu tố ngoại môi khác. Bên cạnh đó, một làn sóng nhiễm HAdV lớn bất thường cũng có thể là nguyên nhân dẫn tới xuất hiện các biến chứng hiếm gặp, bao gồm viêm gan cấp tính. Ngoài ra, một khả năng khác có thể lí giải cho HAdV gây viêm gan cấp tính là sự xuất hiện chủng HAdV mới, có kèm hoặc không kèm theo các đồng tác nhân đề cập ở trên.

Mặc dù ở khả năng rất thấp, nhưng cũng cần đặt kết quả phát hiện bằng chứng nhiễm HAdV trên đây chỉ là tình cờ. Trên thực tế, trong cùng thời gian này, ở Vương quốc Anh và Hà Lan cũng ghi nhận sự gia tăng đáng kể các trường hợp nhiễm HAdV (đặc biệt là trong các mẫu phân ở trẻ em). Mặc dù sự gia tăng này có thể do tăng cường xét nghiệm và sàng lọc đối với HAdV trong bối cảnh đợt bùng phát viêm gan cấp tính hiện tại.

#### 4.1.2. SARS-CoV-2:

SARS-CoV-2 cũng là một trong những tác nhân gây bệnh nghi ngờ đáng chú ý được đặt ra trong

bối cảnh hiện tại. Thực vậy, một số nghiên cứu phân tử gần đây đã xác định hướng tính gan của virus SARS-CoV-2 [31, 32]. Đồng thời, tăng hoạt độ enzyme gan cũng là một trong những đặc điểm của bệnh nhân COVID-19 điều trị nội trú với tỉ lệ ghi nhận được lên tới 58-78% số bệnh nhân [33]. Nhiễm SARS-CoV-2 cũng được xác định có liên quan đến hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em [34]. Đáng chú ý, một số trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng ở trẻ em hoặc thanh thiếu niên phát triển viêm gan cấp tính dù không có tiền sử bệnh lí gan trước đó [35]. Nhiễm SARS-CoV-2 cũng được báo cáo có bệnh cảnh lâm sàng chính là viêm gan nặng, suy gan cấp tính mà không kèm triệu chứng hô hấp ở trẻ em có tiền sử hoàn toàn khỏe mạnh [36]. Trong đợt bùng phát viêm gan cấp tính ở trẻ em hiện tại, SARS-CoV-2 cũng là một trong những tác nhân thường xác định được nhất sau HAdV. Dữ liệu gần nhất từ WHO và ECDC (20/5/2022) cho thấy, có 12,2% số trường hợp (23/122 ca bệnh) được làm PCR dương tính với SARS-CoV-2. Trong khi đó, dù chỉ có 23 trường hợp được làm xét nghiệm tìm kháng thể, song có tới 73,1% số trường hợp (19/23 ca bệnh) dương tính với xét nghiệm tìm kháng thể kháng SARS-CoV-2 [10]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận tại Vương quốc Anh với 16/125 ca bệnh (12,8%) được làm xét nghiệm PCR có kết quả dương tính với SARS-CoV-2 [11]. Tuy nhiên, không phải tất cả trẻ em đều được xét nghiệm SARS-CoV-2 từ lúc đầu và không rõ có bao nhiêu trẻ đã nhiễm SARS-CoV-2 trước đó. Trong khi việc phiên giải xét nghiệm kháng thể trước bối cảnh hiện tại còn khó khăn do tỉ lệ mắc COVID-19 tích lũy trong cộng đồng cao. Bên cạnh đó, tổn thương gan trong bệnh cảnh COVID-19 thường nhẹ và hầu như không ảnh hưởng tới chức năng gan. Viêm gan nặng thường rất hiếm gặp, nằm trong bệnh cảnh của COVID-19 nặng hoặc hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em [36, 37].

Hiện tại cũng chưa thể loại trừ đây là hậu quả của hội chứng hậu COVID-19 hoặc sự xuất hiện của biến thể SARS-CoV-2 gây bệnh cảnh đặc thù, khác biệt với các chủng trước đây. Do đó, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu hơn nữa để xác định hoặc loại trừ các giả thuyết này.

#### 4.1.3. Căn nguyên truyền nhiễm khác:

Bên cạnh HAdV và SARS-CoV-2, một số loại virus khác cũng được ghi nhận ở một số bệnh nhi viêm gan cấp tính, bao gồm Human herpes virus (HHV-6, HHV-7), Epstein-Barr virus, Enterovirus, Cytomegalovirus và virus hợp bào hô hấp [11]. Tuy nhiên, các loại virus này chỉ được xác định ở một số lượng rất nhỏ bệnh nhân. Do đó, không thể giải

thích được nguyên nhân đằng sau đợt bùng phát viêm gan cấp hiện tại. Song song với đó, giả thuyết về sự xuất hiện một tác nhân truyền nhiễm mới gây viêm gan cấp ở trẻ em, dẫn tới khó khăn về mặt chẩn đoán cũng được đặt ra. Để chứng minh hoặc bác bỏ giả thuyết này, đòi hỏi thời gian và nỗ lực nghiên cứu thêm để đưa ra nhận định phù hợp.

Một vài ý kiến ban đầu cũng đặt nghi vấn về vai trò của COVID-19 vaccin. Tuy nhiên, giả thuyết này hiện tại hoàn toàn không hợp lí do phần lớn các bệnh nhi mắc bệnh đều chưa được tiêm vaccin. Đồng thời, HAdV týp 41, virus được gặp thường xuyên nhất ở các bệnh nhi trên, không được sử dụng trong công nghệ sản xuất vaccin bằng vector HAdV hiện hành do khó khăn trong nuôi cấy thực nghiệm. Tuy vậy, vẫn cần đánh giá thêm các điểm tương đồng cũng như tương tác giữa các vector HAdV được sử dụng hiện tại và HAdV týp 41 [8].

#### 4.2. Nhóm căn nguyên không truyền nhiễm:

Bên cạnh nhóm nguyên nhân hàng đầu được nghĩ đến là các tác nhân gây bệnh truyền nhiễm, một số giả thuyết về căn nguyên không truyền nhiễm cũng được các nhà khoa học đặt ra và đánh giá.

##### 4.2.1. Tác nhân gây viêm gan nhiễm độc:

Việc ứng dụng các kĩ thuật mới, hiệu suất cao như kĩ thuật sắc kí khí, sắc kí lỏng, khối phổ, khối phổ độ phân giải cao cho phép đánh giá định lượng đồng thời nhiều phân tử cùng với các sản phẩm chuyển hóa của nó trong mẫu máu/huyết tương từ bệnh nhân. Qua đó, đánh giá toàn diện, đầy đủ các tác nhân có khả năng gây viêm gan nhiễm độc, đặc biệt là acetaminophen, fluconazole và độc tố từ nấm (mycotoxin). Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại, không có tác nhân nghi ngờ nào thuộc nhóm này được phát hiện có liên quan tới đợt bùng phát viêm gan cấp tính ở trẻ em [11].

##### 4.2.2. Phơi nhiễm với yếu tố ngoại môi:

Các yếu tố phơi nhiễm từ môi trường bên ngoài cũng được đánh giá trong quá trình xác định nguyên nhân trong bệnh cảnh kể trên. Báo cáo sơ bộ từ các ca bệnh ở Vương quốc Anh cho thấy, khoảng 70% trường hợp đầy đủ dữ liệu có tiếp xúc với chó. Tuy nhiên, việc nuôi chó rất phổ biến tại Vương quốc Anh. Thêm vào đó, không có sự khác biệt về kết quả xét nghiệm virus học, kể cả HAdV giữa nhóm trẻ có và không có tiếp xúc với chó. Ngoài ra, không có phơi nhiễm đáng chú ý liên quan đến du lịch, đặc điểm về người thân trong gia đình, nghề nghiệp của bố mẹ bệnh nhi, chế độ ăn, nguồn nước, phơi nhiễm với động vật khác hoặc độc chất được ghi nhận [11].