**NHIỄM TRÙNG**

**HÔ HẤP CẤP NẶNG (SARI) DO TÁC NHÂN GÂY BỆNH MỚI NỔI TẠI MIỀN BẮC VIỆT NAM**

**Đề cương nghiên cứu quan sát**

**Mục tiêu ban đầu là mô tả bệnh cảnh lâm sàng và đáp ứng điều trị của nhiễm trùng hô hấp cấp và nghiên cứu đáp ứng cơ thể và tác nhân bệnh (xem phần 1.5)**

**Ngày viết và số phiên bản**: Ngày 15 tháng 4 năm 2013, V2.0, Hà Nội

**Chủ nhiệm đề cương tại thành phố Hà Nội**: Tiến Sĩ Nguyễn Văn Kính, Giám Đốc, Bệnh Viện Bệnh Nhiệt Đới Trung Ương (BVBNĐTW), Hà Nội, Việt Nam

**Nghiên cứu viên**: BS. Vũ Đình Phú, BS. Hồng Hà, BS. Tạ Thị Diệu Ngân, BS. Nguyễn Vũ Trung, BS. Nguyễn Trung Cấp, Behzad Nadjm, Heiman Wertheim, Annette Fox.

**Nhà tài trợ quản lý nghiên cứu:** Trường Đại Học Oxford

**Nhà tài trợ kinh phí:** Wellcome Trust

Đề cương này được sửa đổi từ đề cương nghiên cứu domạng lưới ISARIC(International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium - [www.isaric.org](http://www.isaric.org)) thiết kế, đươc phân phối thông qua Creative Commons Attribution Non-commercial ShareAlike Licence version 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>). Phiên bản gốc có tại [www.isaric.org](http://www.isaric.org) được dùng để copy, sửa đổi và chia sẻ với các điều kiện sau: a. conng nhần thong tin bản gốc; b. không vì muc đích thương mại, và c. tất cả các dạng tương tự của phiên bản này đều được phân phối theo điều kiện tương tự.

1. Tổng quan và mục tiêu 4

1.1 Mục tiêu của tài liệu này 4

1.2 Tổng quan 4

1.3 Các đối tượng của tài liệu này 5

1.4 Nguồn của đề cương 5

1.5 Mục tiêu tiên phát 5

1.6 Mục tiêu thứ phát 6

1.7 Tiêu chuẩn nhận bệnh 6

2. Thiết kế nghiên cứu 7

2.1 Các lựa chọn thiết kế 7

2.2 Cỡ mẫu 8

3. Phương pháp 8

3.1 Nhận dạng bệnh nhân tiềm năng 8

3.2 Tiếp cận bệnh nhân 8

3.3 Chăm sóc y tế cơ bản cho bệnh nhân 9

3.4 Thu thập bệnh phẩm và dữ liệu lâm sàng 9

3.5 Lịch thu nhận bệnh phẩm và dữ liệu lâm sàng (Bảng 1, 2 và 3) 10

3.6 Qui trình thu nhận bệnh 14

3.7 Qui trình theo dõi bệnh nhân 14

3.8 Bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu 15

3.9 Xác định và tiếp cận các trường hợp tiếp xúc trong hộ gia đình 15

3.10 Thu thập dữ liệu và mẫu ở các trường hợp tiếp xúc với trường hợp bệnh 16

3.11 Lịch lấy mẫu cho các trường hợp tiếp xúc với người bệnh - bảng 4 16

4. Mẫu và phân tích cận lâm sàng 17

4.1 Qui trình thu thập và lưu trữ mẫu 17

4.2 Xử lý mẫu - bảng 5 18

4.3 Sử dụng các bệnh phẩm lưu trữ 19

4.4 Các dự tính sử dụng trong tương lai trên cácbệnh phẩm 19

5. Xử trí lâm sàng và báo cáo về an toàn 19

5.1 Xử trí lâm sàng 19

6. Quản lý dữ liệu 20

6.1 Thu thập dữ liệu 20

6.2 Quản lý dữ liệu 20

6.3 Tiếp cận dữ liệu 20

7. Các vấn đềđạo đức 20

7.1 Các qui định, hướng dẫn và xét duyệt về mặt Đạo Đức 21

7.2 Phiếu xin chấp thuận 21

7.3 Các lựa chọ thay thế và ra khỏi nghiên cứu 22

7.4 Nguy cơ đối với người tham gia nghiên cứu 22

7.5 Lợi ích cho người tham gia nghiên cứu 22

7.6 Tham gia vào các nghiên cứu khác 23

7.7 Tính bảo mật 23

7.8 Bảo quản mẫu và dữ liệu 24

7.9 Các xem xét khác về mặt Đạo Đức 24

7.10 Bảo hiểm 25

7.11 Xem xét và đánh giá/phản biện (peer review) về mặt khoa học 25

## Tổng quan và mục tiêu

### Mục tiêu của tài liệu này

Tài liệu này sẽ được sử dụng như là một đề cương nghiên cứu chuẩn cho việc phối hợp một cách nhanh chóng nghiên cứu lâm sàng cho tất cả trường hợp bệnh nhiễm trùngnặng hô hấp cấp ở các độ tuổi và các trường hợp tiếp xúc với bệnh trong hộ gia đình (household contacts). Bệnh nhân với các bệnh cảnh đa dạng của các tác nhân gây bệnh mới nổi hoặc chưa biết sẽ được thu nhận vào nghiên cứu. Đề cương được thiết kế để có thể tối đa hóa việc thu thập dữ liệu và bệnh phẩm tiến cứu một cách có hệ thống và chia sẻ nhanh chóng cách thiết kế/ định dạng này để có thể dễ dàng tổng hợp và phân tích trên các bối cảnh nghiên cứu khác nhau trên toàn cầu. Đề cương này được thiết kế với một mức độ linh hoạt để có thể đảm bảo sự chấp thuận rộng rãi và là bước đầu đối phó với những trường hợp bệnh mới nổi gây ra bởi nCoV trong năm 2012-2013 và Influenza H7N9 xuất hiện trong năm 2013.

### Tổng quan

Bệnh lý nhiễm trùng là một trong những nguyên nhân lớn nhất gây tử vong trên toàn thế giới. Các tác nhân gây bệnh mới, chẳng hạn như SARS coronavirus và các chủng mới của cúm đang tiếp tục xuất hiện và đòi hỏi các khảo sát mới để tìm hiểu cơ chế phát sinh bệnh học của tác nhân này trong cơ thể ký chủ. Ngay cả đối với những bệnh lý đã biết, việc không đáp ứng (kháng) các thuốc điều trị đang lan rộng và thiếu các hướng về điều trị kiểm soát sự đáp ứng bất lợi của cơ thể.

Nhằm phát triển việc tìm hiểu cơ chế của quá trình diễn tiến bệnh, ví dụ như xác định yếu tố nguy cơ gây bệnh cảnh nặng và các điều trị có thể đặt ra, hiểu được động lực nhân bản và tiến hóa của tác nhân gây bệnh trong cơ thể ký chủ, quá trình đáp ứng của ký chủ, các giá trị về dược lý học của các thuốc chống tác nhân gây bệnh hoặc về việc điều trị cho từng chủ thể và động lực lây truyền của tác nhân bệnh là rất cần thiết. Đặc điểm di truyền của từng cá thể là một yếu tố quyết định dẫn đến tử vong trong bệnh cảnh nhiễm trùng, tính đa dạng về mặt di truyền ký chủ là rất quan trọng.

Công việc đặt ra ở đây sẽ đòi hỏi việc thu thập bệnh phẩm liên tục, điều này sẽ không có lợi ích ngay trước mắt cho bệnh nhân và các cá nhân có liên hệ với trường hợp bệnh. Những mẫu bệnh phẩm này được thu thập bên cạnh những bệnh phẩm theo yêu cầu của chăm sóc y tế thường qui. Việc này cũng đòi phân tích về mặt di truyền học để tìm hiểu những khác biệt gì làm cho bệnh nhân dễ bị mắc bệnh hoặc bệnh nhân dễ bị những tác động khác lên sức khỏe của họ.

Đề cương này được thiết kế để thu nhận những bệnh nhân có những bệnh lý nhiễm trùng sau:

**Cúm A H5N1 -** Từ năm 1997, chủng cúm A/H5N1 của cúm gia cầm độc lực cao (highly pathogenic avian influenza (HPAI)) đã xuất hiện và gây bệnh lý trên gia cầm toàn cầu và các trường hợp bệnh rải rác ở người với tỉ lệ tử vong rất cao. Tháng Ba năm 2013, tổng số trường hợp nhiễm H5N1 ở người trên toàn cầu được báo cáo cho Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO)là 622; trong số đó 371 trường hợp tử vong và như vậy tỉ lệ tử vong chỉ ngay dưới mức 60%. Trong những trường hợp nhiễm H5N1 này, 123 trường hợp nhiễm và 61 trường hợp tử vong được ghi nhận ở Việt Nam (nguồn <http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/index.html>, truy cập vào tháng Tư 2013).

**Chủng Corona virus mới** – Vào tháng Chín năm 2012 một chủng coronavirus mới được xác đinh từ một trường hợp bệnh nhân tử vong vì hội chứng suy hô hấp cấp vào tháng Sáu 2012. Đến ngày 3 tháng Tư năm 2013, WHO đã ghi nhận tổng cộng 17 trường hợp, trong đó tử vong 11 trường hợp (nguồn [www.who.int](http://www.who.int)).

**Cúm A H7N9** – Tính đền ngày 11 tháng 4 năm 2013, WHO đã xác nhận có ba mươi tám trường hợp nhiễm cúm A-H7N9 được chẩn đoàn tại các phòng phòng xét nghiệm báo cáo lên WHO. Mười bệnh nhân đã tử vong và chín bệnh nhân hiện tại đang nguy kịch. Tất cả những trường hợp này điều diễn tiến từ nhiễm trùng hô hấp sang viêm phổi và khó thở.

**Các tác nhân bệnh mới nổi lên gây ra bệnh lý nhiễm trùng hô hấp cấp nặng**  - Các tác nhân gây bệnh mới và những trường hợp mắc bệnh nhiễm trùng mới với những tác nhân gây bệnh đã biết ở người đang ngày càng đe dọa sức khỏe toàn cầu. Một nghiên cứu lâm sàng đáp ứng phối hợp là rất quan trọng để xác định, mô tả tác nhân gây bệnh và cả đặc điểm của vật chủ, nhằm đưa ra các đối phó về mặt lâm sàng và y tế cộng đồng.

### Các đối tượng của tài liệu này

Mục tiêu đầu tiên của tài liệu này là dành cho các bác sĩ lâm sàng (bao gồm các bác sĩ làm việc tại đơn vị cấp cứu và đơn vị chăm sóc tích cực) và cả các bác sĩ tham giam vào việc nhận dạng, sàng lọc và điều trị các bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp cấp nặng. Bất kỳ cá nhân hay thành viên của các đơn vị nghiên cứu/mạng lưới nghiên cứu đều được khuyến khích sử dụng đề cương này để thực hiệnnghiên cứu tại chính đơn vị của họ và góp phần vào việc đóng góp dữ liệu vào dữ liệu trung tâm. Chúng tôi khuyến khích tất cả các trung tâm nghiên cứu đóng góp cho ý tưởng này. Dữ liệu ban đầu được giữ lại tại các đơn vị nghiên cứu riêng rẻ, nhưng chúng tôi hy vong bằng cách tập hợp các dữ liệu tương tự và được các nghiên cứu viên sẵn sàng chia sẻ kết quả của họ, điều này sẽ cho phép phân tích dữ liệu hoàn chỉnh hơn.

Tài liệu này cũng dành cho các nghiên cứu viên và các nhân viên y tế để thực hiện nghiên cứu cơ bản tìm hiểu cơ chế bệnh sinh và điều trị các tác nhân gây nhiễm trùng hô hấp khác hoặc các tác nhân gây bệnh nhiễm trùng mới xuất hiện khác.

### Nguồn của đề cương

Tài liệu này là sản phẩm của sự hợp tác giữa Tổ chức Y tế Thê giới (WHO) và Hiệp Hội Quốc Tế Về Nhiễm Trùng Hô Hấp Cấp Nặng và Các Bệnh Nhiễm Trùng Mới Nổi (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium), và xây dựng một thống nhất trên toàn cầu cho các nghiên cứu về các nhiễm trùng mới nổi.

### Mục tiêu tiên phát

Đối với các bệnh nhân nội trú và các trường hợp tiếp xúc với bệnh nhân thỏa điều kiện nhận vào của nghiên cứu, , mục tiêu ban đầu của chúng tôi cho mỗi tác nhân gây bệnh như sau:

Mô tả bệnh cảnh lâm sàng và đáp ứng điều trị của nhiễm trùng hô hấp cấp nặng (SARI)

* Quan sát khả năng sao chép, phát tán và tiến hóa của tác nhân gây bệnh trong ký chủ, và xác định các yếu tố gây bệnh nặng và lây truyền bằng cách sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen kỹ thuật cao cho bộ gen của tác nhân bệnhđược thu nhận từ đường hô hấp, máu, nước tiểu, phân và các bệnh phẩm khác.
* Phân tích đặc điểm của đáp ứng cơ thể đối với nhiễm trùng và điều trị trong suốt quá trình bệnh, bao gồm đáp ứng miễn dịch tiên phát, đáp ứng miễn dịch thứ phát và các phần tử của hệ miễn dịch đang lưu hành và xác định tập hợp biểu hiện gen (gene expression profiling) trong máu ngoại biên.
* Nhận dạng các kiểu di truyền ký chủ liên hệ với tiến triển của bệnh hoặc độ nặng của bệnh.
* Hiểu được lây nhiễm và các khả năng tiên lượng trên lâm sàng có thể xảy ra sau khi phơi nhiễm và nhiễm bệnh.
* Nghiên cứu đặc tính dược động học của các thuốc kháng vi sinh vật và điêu hòa miễn dịch thông qua các nghiên cứu về dược động học quần thể.

### Mục tiêu thứ phát

Mục tiêu thứ phát nhằm thu thập các chứng cứ có thể để:

* Tạo thuận lợi cho việc sàng lọc và xử trí lâm sàng các bệnh nhân có bệnh cảnh thuộc đề cương này.
* Xác định tình trạng nhiễm trùng và có phương cách kiểm soát bệnh nhiễm thích hợp đối với các tác nhân gây bệnh khác nhau
* Phát triển tài liệu hướng dẫn về mặt lâm sàng và đóng góp các khuyến cáo lâm sàng cho các nhà thiết lập chính sách dựa trên các chứng cứ cụ thể thu nhận được.

### Tiêu chuẩn nhận bệnh

Nghiên cứu này sẽ thu nhận các **bệnh nhân nhập viện** vào các đơn vị y tế được khẳng định hoặc nghi ngờ tình trạng nhiễm trùng do các tác nhân gây bệnh nằm trong mục tiêu của nghiên cứu này. Thu nhận bệnh nhân với dữ liệu của ngày 1(ngày vào nghiên cứu) là việc ưu tiên (Bảng 1 - Phần 1). Theo dõi hằng ngày và giai đoạn hồi phục dành cho các bệnh nhân nằm viện (Bảng 1 - Phần 2) sẽ được thực hiện tại địa điểm tùy theo điều kiện nguồn lực sẵn có tại thời điểm nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn nhận bệnh cho tất cả các bệnh nhân:**

Các bệnh nhân với nhiễm trùng hô hấp cấp nặng, của mọi lứa tuổi, có bệnh sử sốt hoặc nhiệt độ thăm khám ≥ 38 °C và có ít nhất một dấu hiệu hô hấp

VÀ các trường hợp nghi ngờ nhiễm trùng bởi tác nhân gây bệnh liên quan với mục tiêu của đề cương này

VÀ (một trong các trường hợp sau)

1) cần phải nhập viện HOẶC

2) Nhập viện do có tiếp xúc gần với các trường hợp nhiễm bệnh đã được xác định bởi kết quả xét nghiệm trong một thời gian nhiễm trùng xác đinh.

**Tiêu chuẩn lọai trừ:**

Có kết quả xác định tác nhân gây bệnh không nằm trong mục tiêu của nghiên cứu này và không có dấu hiệu nào liên hệ với các tác nhân quan tâm.

Từ chối tham gia nghiên cứu bởi chính bệnh nhân, cha mẹ hoặc người đại diện của bệnh nhân.

## Thiết kế nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu này là một nghiên cứu quan sát tiền cứu về các bệnh nhân nội trú và các trường hợp có tiếp xúc trong hộ gia đình. Đề cương này sẽ được thực thi tại Bệnh Viện Nhiệt Đới Trung Ương, Hà Nội, Việt Nam. Tuy nhiên các nghiên cứu viên thuộc nhóm nghiên cứu thiết kế đề cương nhằm chia sẻ đề cương ngày cho tất cả những ai cần sử dụng và điều chỉnh cho phù hợp với điều kiện nghiên cứu thực tế. Các nghiên cứu viên tại Hà Nội và các nhà tài trợ sẽ chịu trách nhiệm cho nghiên cứu tại thành phố Hà Nội. Dự kiến các đơn vị nghiên cứu trong và ngoài nước sẽ thực hiện nghiên cứu này một cách độc lập tùy theo dịch tễ học của việc lưu hành các tác nhân gây bệnh. Dữ liệu từ những đơn vị nghiên cứu độc lập, nhưng tương tự nhau sẽ được kết hợp để thực hiện phân tích tổng hợp meta-analysis. Các nghiên cứu thực hiện tại các khu vực khác thuộc về trách nhiệm của các chủ nhiệm đề tài tại tại khu vực đó.

### 2.1. Các lựa chọn thiết kế

Nghiên cứu này sẽ được tiến hành trên các địa điểm nghiên cứu khác nhau (tùy theo mức độ lây lan của bệnh và điều kiện thực hiện nghiên cứu). Đây là một đề cương được đánh giá cao về mặt thiết kế, sẽ thích hợp cho sự khác biệt về mặt cơ sở hạ tầng, nguồn nhân lực và năng lực. Sự tách biệt trong thiết kế được thực hiện để cho phép việc áp dụng đề cương tùy theo khả năng tương ứng và chúng tôi nhận thức rõ về việc thu thập dữ liệu và bệnh phẩm sẽ có hạn chế ở một vài cơ sở. Các nhân viên y tế tham gia nghiên cứu, trong rất nhiều trường hợp phải làm việc trong hoàn cảnh cực kỳ khó khăn, sẽ làm đúng theo đề cương này một cách tốt nhất có thể. Phân tích mô tả sẽ được thực hiện tùy theo dữ liệu và bệnh phẩm có được.

Các lựa chọn thiết kế nghiên cứu trong đề cương này bao gồm:

Lựa chọn 1 - Thu nhận bệnh nhân khi nhập viện tại các cơ sở y tế. Các mẫu lâm sàng sẽ được thu thập vào ngày đầu tham gia nghiên cứu (Ngày 1). Các thông tin lâm sàng sẽ được thu thập khi bệnh nhân tham gia nghiên cứu và khi bệnh nhân xuất viện.

Lựa chọn 2 - Các mẫu lâm sàng và dữ liệu sẽ được thu thập mỗi ngày trong vòng 2 tuần đầu tham gia vào nghiên cứu, sau đó là mỗi tuần cho đến khi khỏi bệnh, và vào tháng thứ 3 và tháng thứ 6.

Lựa chọn 3 - Qui trình tương tự lựa chọn 2 và thu nhận những trường hợp có tương tác với bệnh nhân.

Bệnh Viện Nhiệt Đới Trung Ương dự tính thu nhận và theo dõi bệnh nhân theo lựa chọn thiết kế 1 và 2. Việc thu nhận các ca tiếp xúc tại hộ gia đình sẽ KHÔNG thuộc nội dung nghiên cứu của BVNĐTW bời vì đây là trách nhiệm của Viện Vệ sinh Dịch tế Trung Ương (NIHE). Một nghiên cứu về dược động học quần thể của thuốc kháng vi sinh vật/điều hòa miễn dịch sẽ được tiến hành trong thời gian sau đây (phần 4.2).

### 2.2. Cỡ mẫu

Đây là một nghiên cứu mô tả một hội chứng gây bởi các tác nhân gây bệnh đã xác định hoặc chưa xác định. Do đó không thể xác định được trước cỡ mẫu nghiên cứu . Thu nhận bệnh nhân trong nghiên cứu sẽ tùy theosự xuất hiện và sự lây lan của các tác nhân gây bệnh và điều kiện tại nơi thu nhận bệnh nhân. Cỡ mẫu sẽ thay đổi cho mỗi nơi nhưng sẽ lớn nhất trong điều kiện khảo sát có thể nhằm có thể nắm bắt được càng nhiều dữ liệu lâm sàng càng tốt. Trước tiên, đề cương này sẽ thực hiện thu nhận bệnh nhân trong vòng hai năm.

## Phương pháp

### 3.1. Nhận dạng bệnh nhân tiềm năng

Việc tiến hành xin sự chấp thuận của các hội đồng Đạo Đức chủ quản tại các điểm nghiên cứu sẽ được thực hiện trước khi thu nhận bệnh nhân vào nghiên cứu. Các đối tượng nghiên cứu có tiềm năng sẽ được xác định thông qua các nhân viên bệnh viện khi đến khám tại địa điểm nghiên cứu và thông qua các đơn vị Y Tế Cộng Đồng. Khi các điều kiện tại địa điểm nghiên cứu hạn chế việc thu nhận tất cả đối tượng nghiên cứu, các địa điểm nghiên cứu sẽ xác lập quá trình tuyển chọn chuẩn để đảm bảo tính khách quan (minimize bias) trong việc chọn lựa bệnh nhân vào nghiên cứu.

### 3.2. Tiếp cận bệnh nhân

Các mẫu bệnh phẩm được thu nhận ở giai đoạn sớm có thể là hữu dụng nhất trong việc xác định hoặc đánh giá yếu tố nguy cơ của diễn tiến bệnh tại thời điểm đưa ra quyết định lâm sàng. Do đó việc thu thập bệnh phẩm càng sớm càng tốt là rất cần thiết trong quá trình diễn tiến bệnh.

Các nhân viên nghiên cứu sẽ tiếp cận bệnh nhân hoặc cha mẹ/người bảo hộ/người cố vấn trong quá trình lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu. Việc xin chấp thuận từ bệnh nhân nhằm bảo vệ quyền lợi của bệnh nhân và tuân thủ theo nguyên tắc Đạo Đức đã nêu rõ trong Tuyên ngôn Helsinki. Các nhân viên nghiên cứu sẽ giải thích chi tiết về nghiên cứu đến bệnh nhân hoặc cha mẹ/người bảo hộ/người cố vấn và cho họ thời gian thảo luận và đặt câu hỏi. Các nhân viên nghiên cứu xem xét các thông tin trên phiếu xin chấp thuận tham gia nghiên cứu với người bệnh hoặc cha mẹ/người bảo hộ/người cố vấn và nỗ lực đảm bảo họ hiểu rõ các nội dung trong nghiên cứu bao gồm quá trình tiến hành nghiên cứu, nguy cơ, quyền lợi, quyền được ra khỏi nghiên cứu và các lựa chọn khác. Những bệnh nhân nào đồng ý tham gia (hoặc cha mẹ/người bảo hộ/người cố vấn đồng ý tham gia) sẽ được yêu cầu ký tên, nêu rõ ngày tháng năm đồng ý vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu. Do tầm quan trọng của việc thu thập bệnh phẩm ở giai đoạn sớm, bệnh nhân hoặc cha mẹ/người bảo hộ/người cố vấn sẽ được cho phép tham gia ngay vào nghiên cứu khi họ chấp thuận tham gia. Đối với các trường hợp mong muốn có thêm thời gian để cân nhắc về việc tham gia nghiên cứu, các trường hợp này sẽ được tiếp cận lại với trong một khoảng thời gian thỏa thuận, thông thường là một ngày, để có thể thảo luận thêm. Tất cả các bệnh nhân sẽ được điều trị theo yêu cầu lâm sàng thường qui, cho dù họ có tham gia hay không tham gia vào nghiên cứu.

### 3.3. Chăm sóc y tế cơ bản cho bệnh nhân

Chăm sóc y tế sẽ thay đổi tùy mỗi địa điểm và tùy bác sĩ điều trị trực tiếp. Không thể thiết lập một tiêu chuẩn chăm sóc riêng biệt, và do vậy không thể xác định bệnh phẩm nào hoặc khi nào thuộc về xử trí lâm sàng. Bên cạnh các bệnh phẩm được yêu cầu cho các xử trí lâm sàng thường qui, các bệnh phẩm khác sẽ được thu thập thêm đối với các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Kết quả của thí nghiệm thực hiện trên mẫu nghiên cứu không đóng góp thêm ích lợi cho sức khỏe bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

### 3.4. Thu thập bệnh phẩm và dữ liệu lâm sàng

Bệnh phẩm và dữ liệu sẽ được thu thập tùy theo khả năng hiện có của địa điểm nghiên cứu và tùy theo cân nặng của bệnh nhân, để phòng ngừa dung lượng mẫu thu nhận quá nhiều từ trẻ em, người trẻ tuổi và những người trưởng thành nhỏ con. Lịch thu thập bệnh phẩm dự kiến được mô tả dưới đây. Các địa điểm nghiên cứu có thể điều chỉnh lịch mô tả trong bảng 1, 2 và 3, tùy theo điều kiện nghiên cứu và điều kiện bệnh nhân tại chổ. Các điểm nghiên cứu có điều kiện giới hạn có thể theo các bước của phần 1 (thu mẫu ngày 1- Bảng 1).

**Các bệnh phẩm yêu cầu trong quá trình điều trị lâm sàng tại mọi thời điểm luôn được ưu tiên trước các mẫu dùng cho các thí nghiệm nghiên cứu.** Mục tiêu của việc chia nhỏ mẫu hoặc việc lấy mẫu dành cho nghiên cứu không bao giờ làm giảm chất lượng và số lượng của bệnh phẩm dành cho xử trí lâm sàng. Bất kỳ khi nào có thể, thu thập mẫu dành cho nghiên cứu sẽ được thực hiện cùng lúc với thu thập mẫu cho việc xử lý lâm sàng. Các nhân viên nghiên cứu sẽ chịu trách nhiệm chia sẻ qui trình thu thập mẫu với các nhân viên y tế nhằm hỗ trợ việc chăm sóc bệnh nhân và nhằm giảm thiểu tối đa tác động lên chăm sóc bệnh hằng ngày và nhằm tránh những thủ thuật y khoa không cần thiết.

### 3.5. Lịch thu nhận bệnh phẩm và dữ liệu lâm sàng (Bảng 1, 2 và 3)

**Bảng 1. Các mẫu đề nghị thu thập cho lựa chọn 1.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **CÁC YÊU CẦU** | **Bệnh phẩm** | **Qui trình/Lưu giữ** | **Mục tiêu** |
| **LỰA CHỌN 1** | | | |
| **PHIẾU CHẤP THUẬN** |  | Hồ sơ tại địa điểm nghiên cứu |  |
| **Thu thập bệnh phẩm một lần vào lúc tham gia nghiên cứu** | **Bệnh phẩm dành cho tác nhân bệnh:**  Nước tiểu (tối đa 10ml)  Phân (tối đa 10ml) hoặc phết trực tràng  Dịch hút mũi họng/ phết mũi họng bằng que sợi (flocked swabs)  HOẶC dịch nội khí quả nếu đặt nội khí quản  Bệnh phẩm từ nơi nhiễm trùng/vết loét  Lưu giữ tất cả các bệnh phẩm đã dùng trong chăm sóc lâm sàng | Chia nhỏ và lưu giữ tại -80°C\* | Các nghiên cứu về tác nhân bệnh nhằm khảo sát sự thay đổi của tác nhân trong quá trình diên tiến bệnh và trong quá trình lây nhiễm sang các cá thể khác, và nhằm phát hiện hình thành việc kháng điều trị.# |
| Máu thu nhận trong ống máu đông thu nhận huyết tương (trong ống máu đông)  (chỉ dành cho bệnh nhân cân nặng hơn 40kg) | Huyết tương (chia ra 3 ống nhỏ, -80°C\*) | Các xét nghiệm dành cho các chất trung gianvà dấu ấn sinh học có thể |
| Huyết thanh học để phát hiện kháng thể |
| Máu thu nhận trong ống chứa EDTA | Huyết thanh (chia ra 3 ống nhỏ, -80°C\*) | Các xét nghiệm dành cho các chất trung gian, các dấu ấn về chuyển hóa và dấu ấn sinh học tiềm năng |
| Huyết thanh học để phát hiện kháng thể |
| Tách chiết DNA/RNA của tác nhân gây bệnh và các tác nhân lưu hành khác. |
| Tách tế bào (1 ống -80°C\*) | Tách chiết DNA người cho nghiên cứu về di truyền học |
| Tách chiết DNA/RNA của tác nhân gây bệnh và các tác nhân lưu hành khác. |
| Máu cho mục đích thu nhận RNA | Đông tại -20°C; chuyển sang -80°C sau 24h khi nào có thể | Microarray và phân tích CAGE của host immune cell  Transcriptome |
|  | Mẫu đàm / dịch hút nội khí quản/ dịch rửa phế quản | Phá nhầy, ly tâm và đông tại-80°C | Các chất trung gian, các dấu ấn của ký chủ bao gồm nhưng không giới hạn như cytokines, chemokines, MMPs, TIMPs và biểu hiện miRNA gen. |

**Bảng 1. Các mẫu đề nghị thu thập cho lựa chọn 2.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **LỰA CHỌN 2** | | | |
| **Thu thập bệnh phẩm nhiều lần trong suốt quá trình bệnh, giai đoạn hồi phục khi có thể** | **Bệnh phẩm dành cho tác nhân:**  Nước tiểu (tối đa 10ml)  Phân (tối đa 10ml) hoặc phết trực tràng  Dịch hút mũi họng/ phết mũi họng bằng que flocked  HOẶC dịch nội khí quả nếu đặt nội khí quả  Bệnh phẩm từ nơi nhiễm trùng/vết loét  Lưu giữ tất cả các bệnh phẩm đã dùng trong chăm sóc lâm sàng | Lưu giữ tại -80°C | Các nghiên cứu về tác nhân bệnh nhằm khảo sát sự thay đổi của tác nhân trong quá trình diên tiến bệnh và trong quá trình lây nhiễm sang các cá thể khác, và nhằm phát hiện hình thành việc kháng điều trị . |
|  | Huyết tương (trong ống máu đông)  (chỉ dành cho bệnh nhân cân nặng hơn 40kg) | Huyết tương (chia ra 3 ống nhỏ, -80°C\*) | Các xét nghiệm dành cho các chất trung gian và dấu ấn sinh học tiềm năng |
|  |  |  | Huyết thanh học để phát hiện kháng thể |
|  | Máu thu nhận trong ống EDTA | Huyết thanh (chia ra 3 ống nhỏ, -80°C\*) | Các xét nghiệm dành cho các chất trung gian, các dấu nhấn về chuyển hóa và dấu nhấn sinh học tiềm năng |
|  |  |  | Huyết thanh học để phát hiện kháng thể |
| Tách chiết DNA/RNA của tác nhân gây bệnh và các tác nhân lưu hành khác. |
|  |  | Tách tế bào (1 ống -80°C\*) | Tách chiết DNA người cho nghiên cứu về di truyền học |
|  |  |  | Tách chiết DNA/RNA của tác nhân gây bệnh và các tác nhân lưu hành khác. |
|  | Máu thu nhận trong ống bảo quản RNA | Đông tại -20°C; chuyển sang -80°C sau 24h khi nào có thể | Microarray và phân tích CAGE của host immune cell transcriptome |
|  | Mẫu đàm / dịch hút nội khí quản/ dịch rửa phế quản | Phá nhầy, ly tâm và đông tại-80°C | Các chất trung gian, các dấu ấn ký chủ bao gồm như không chỉ giới hạn là cytokines, chemokines, MMPs, TIMPs và biểu hiện miRNA gen. |

\*đông tại -80°C khi nào có thể, nếu không -20°C.

#Chi tiết các tác nhân phân tích sẽ tổ chức bởi các bác sĩ lâm sàng, cơ quan chủ quản hoặc phòng xét nghiệm tuyến trên.

**Bảng 2. Lịch thu nhận mẫu - Dành cho bệnh nhân nội trú**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Thu nhận | Các mẫu thu nhận trong quá trình theo dõi: tiếp tục đến giai đoạn hồi phục \* | | | | | | | | | | | | | | | Mẫu ở giai đoạn hồi phục |
| Tuần 1 | | | | | | Tuần 2 | | | | | | |  | Các mẫu khác |
| Ngày | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | Mỗi tuần, tối đa đến 100 ngày | 3 tháng và 6 tháng kể từ lúc vào nghiên cứu |
| >40kg | R | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | S | C |
| 20 to 40kg | R | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | S | C |
| 10 to 20kg | R | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | P | S | S | C |
| 4 to 10kg | R | P | S | P | S | P | P | P | S | P | P | P | S | P | P | S | C |
| >4kg | R | P | S | P | S | P | P | P | S | P | P | P | S | P | P | S | C |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

R = recruitment samples (mẫu khi nhận vào nghiên cứu); S = serial samples (Các mẫu thu nhận trong quá trình theo dõi); P = research pathogen samples only (chỉ dành cho mẫu nghiên cứu về tác nhân gây bệnh); C = convalescent samples (mẫu khi hồi phục) (xem Bảng 3). \* giai đoạn hồi phục (xem mục 3.7) .

**BẢng 3. Các mẫu**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cân nặng | Mẫu thu thập khi vào nghiên cứu  (recruitment (R)) | Các mẫu thu nhận trong quá trình theo dõi (Serial samples (S)) | Mẫu ở giai đoạn hồi phục  (Convalescent samples) | Dung lượng máu tối đa có thể thu thập |
| >40kg | 9mls máu trong ống EDTA (3 ống x3ml)  3mls máu trong ống máu đông  3mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 3mls máu trong ống EDTA  3mls máu trong ống máu đông  3mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 3mls EDTA blood  3mls máu trong ống máu đông  3mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | Tối đa trong ngày: 15mls (0.38mls/kg)  Tổng cộng (Ngày 1-15, Tháng 3&6): 96mls  Tối đa mỗi 4 tuần: 96mls (2.4mls/kg) |
| 20 to 40kg | 6mls máu trong ống EDTA (2x3ml tubes)  3mls máu trong ống máu đông  3mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 1mls máu trong ống máu đông  2mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 1mls máu trong ống máu đông  2mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | Tối đa trong ngày: 12mls (0.6mls/kg)  Tổng cộng (Ngày 1-15, Tháng 3&6): 39mls  Tối đa mỗi 4 tuần: 39mls (2mls/kg) |
| 10 to 20kg | 2mls EDTA blood  2mls máu trong ống máu đông  2mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 1mls máu trong ống máu đông  1mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 1mls máu trong ống máu đông  1mls máu ống bảo quản RNA  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | Tối đa trong ngày: 6mls (0.6mls/kg)  Tổng cộng (Ngày 1-15, Tháng 3&6): 24mls  Tối đa mỗi 4 tuần: 24mls (2.4mls/kg) |
| 4 to 10kg | 1ml EDTA blood  1ml máu trong ống máu đông  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 1ml máu trong ống máu đông  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 1mls máu trong ống máu đông  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | Tối đa trong ngày: 2mls (0.5mls/kg)  Tổng cộng (Ngày 1-15, Tháng 3&6): 8mls  Tối đa mỗi 4 tuần: 8mls (2mls/kg) |
| < 4kg | 0.5mls EDTA blood  0.3mls máu trong ống máu đông  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 0.2mls máu trong ống máu đông  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | 0.2mls máu trong ống máu đông  Mẫu nghiên cứu về tác nhân | Tối đa trong ngày: 0.8mls (~0.27mls/kg)  Tổng cộng (Ngày 1-15, Tháng 3&6): 2mls  Tối đa mỗi 4 tuần: 2mls (~0.7mls/kg) |
| Nghiên cứu về tác nhân (tất cả bệnh nhân) | Mẫu nghiên cứu về tác nhân chỉ thu thập cho mục tiêu nghiên cứu: nước tiểu (tối đa 10mls trong lọ vô trùng, nếu có); phết trực tràng hoặc mẫu phân (tối đa 10mls trong lọ vô trùng, nếu có); dịch hút mũi hầu HOẶC hút nội khí quản nếu bệnh nhân đặt nội khí quản HOẶC sử dụng que phết sơi cho phết mũi và họng (flocked nasal & throat swabs) nếu dịch hút mũi hầu không có; mẫu khạc đàm nếu ho có đàm/có thể lấy được; mẫu phết nơi nhiễm trùng hoặc bị loét. | | | Không có bệnh nhân nào sẽ bị lấy mẫu máu với số lượng hơn 0.6mls/kg (>1% tổng thể tích máu) vào bất kỳ ngày nào hoặc hơn 2.4mls/kg (khoảng 3% thể tích máu) trong mỗi 4 tuần (khuyến cáo của MCRN). |
| Các mẫu truy tìm tác nhân do các bác sĩ lâm sàng chỉ định (tất cả bệnh nhân) | Khi có thể, chúng tôi sẽ nhận tất cả mẫu chia nhỏ từ các mẫu còn lại và nhận tất cả thể tích không định trước từ những mẫu thu thập được gởi cho việc xác định tác nhân, do các bác sĩ lâm sàng chỉ định: nước tiểu, phân, mẫu hô hấp (dịch hút mũi hầu, dịch hút nội khí quản, dịch rửa phế quản, mẫu đàm, phết mũi họng, dịch não tủy). | | |  |

### 3.6. Qui trình thu nhận bệnh

Bệnh nhân thỏa đủ các tiêu chuẩn nhận vào/loại trừ của nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu bởi chính họ hoặc bởi cha mẹ/người giám hộ hoặc người được xác nhận là cố vấn, sẽ được chọn vào nghiên cứu.

Các thông tin lâm sàng của bệnh nhân sẽ được thu thập trực tiếp qua thăm khám bao gồm hỏi tiền sử y khoa, tiền sử tiếp xúc và di chuyển hoặc thu thập từ hồ sơ bệnh án có sẵn. Những thông tin này sẽ được ghi nhận vào mẫu báo cáo trường hợp bệnh (CRF)

Các điểm nghiên cứu với những khả năng hiện có sẽ:

1. Chia nhỏ và lưu trữ các bệnh phẩm thường qui lúc nhập viện (được chỉ định) bao gồm máu, bệnh phẩm tại nơi nhiễm trùng, vết loét, mẫu đàm, mẫu hô hấp, nước tiểu và phân hoặc phết trực tràng. Bất kỳ mẫu truy tìm tác nhân nào chưa lấy cho chăm sóc lâm sàng thường qui sẽ được thu nhận.
2. Lấy máu (0.8 – 15 mls tùy theocân nặng).

Ngày bắt đầu lấy mẫu sẽ được tính như ngày 1.Tất cả các ngày nghiên cứu sẽ bắt đầu tính từ ngày này.Các thông tin lâm sàng cũng sẽ thu thập khi bệnh nhân xuất viện.

### 3.7. Qui trình theo dõi bệnh nhân

Qui trình theo dõi bệnh nhân sẽ chỉ được thực hiện khi điều kiện tại địa điểm nghiên cứu cho phép, theo bảng 1- các mẫu đề nghị thu thập theo lựa chọn 2. Các điểm nghiên cứu không thể thực hiện theo dõi hằng ngày như mô tả dưới đây, có thể giãm số lần theo dõi hoặc bỏ qua theo dõi nếu cần.

Các đánh giá đều đặn về mặt lâm sàng và thu nhận mẫu sẽ tuân thủ hướng dẫn tại chổ. Tất cả bệnh nhân có thêm các thông tin lâm sàng trong các mẫu báo cáo trường hợp để ghi nhận các sự kiện và điều trị diễn ra trong suốt thời gian nhập viện và cũng như tình trạng sau này. Một vài bệnh phẩm mô tả dưới đây có thể xảy ra trùng thời điểm các xử trí lâm sàng. Số lượng mẫu sẽ tùy thuộc vào các hướng dẫn chăm sóc đang áp dụng, tùy thuộc vào điều trị của bác sĩ lâm sàng và sức khỏe của bệnh nhân.

**Qui trình dành cho ngày 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 và mỗi tuần sau đó cho đến khi qua khỏi giai đoạn bệnh cấp hoặc đến 100 ngày, và vào 3 tháng và 6 tháng sau đó:** thu thập thông tin lâm sàng, thu thập mẫu máu (thể tích lấy máu tùy thuộc vào cân nặng - xem bảng 3), nước tiểu, mẫu đàm (nếu có thể), mẫu phân hoặc phết trực tràng, các mẫu tại nơi nhiễm trùng và mẫu hô hấp. Bệnh nhân cân nặng dưới 10 kg sẽ không lấy máu vào ngày 7, 11 hoặc 15. Xem bảng 2.

**Qui trình dành cho ngày 2, 4 và 6, 8, 10, 12 và 14:** thu thập thông tin lâm sàng, nước tiểu, mẫu đàm (nếu có thể), mẫu phân hoặc phết trực tràng, các mẫu tại nơi nhiễm trùng và mẫu hô hấp.

Bệnh nhân xuất việnsẽ ngưng theo dõi cho đến lần tái khám vào thời điểm 3 tháng và 6 tháng kể từ ngày đầu tiên tham gia vào nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân sẽ được xin thu thập mẫu máu vào tháng thứ 3 kể từ lúc tham gia nghiên cứu.

Hồi phục sau giai đoạn bệnh cấp được định nghĩa như sau: kết quả xét nghiệm không còn tác nhân gây bệnh trên mẫu tương ứng, không còn đáp ứng viêm hệ thống trở về giá trị được xem là “bình thường”, và một trong các dấu hiệu: 1) hồi phục các cơ quan bị suy/hoặc cần hỗ trợ, 2) các triệu chứng khi nhập viện không còn, 3) sinh hoạt bình thường trở lại như trước khi bị bệnh.

Bệnh phẩm sẽ được thu thập cùng lúc với việc lấy bệnh phẩm cho các chăm sóc lâm sàng, với mục đích giảm thiểu tối đa sự can thiệp của nghiên cứu. Bệnh phẩm thu thập ngoài dự kiếnđề cương có thể dùng cho các thử nghiệm của nghiên cứu và phải có ghi nhận chính xác ngày thu thập bệnh phẩm.

Đối với các mẫu bệnh phẩm hô hấp, dịch hút hầu họng HOẶC dịch hút nội khí quản là các bệnh phẩm được khuyến cáo sử dụng. Trong bối cảnh mà trang thiết bị không cho phép, thì sẽ thu thập mẫu kết hợp của phết mũi họng bằng que sợi (flocked). Mẫu đàm cũng sẽ được thu thập trong trường hợp ho tiết dịch và bệnh nhân có thể khạc ra được.

Các mẫu mô tại nơi nhiễm trùng, hoặc dịch từ nơi viêm nhiễm chẳng hạn vùng hầu họng đang viêm hoặc viêm giác mạc.

Các thể tích còn lại từ các mẫu khác thu nhận trong quá trình điều trị lâm sàng cũng sẽ được lưu giữ.

### 3.8. Bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu

Các bệnh nhân đã được nhận vào nghiên cứu và các xét nghiệm tác nhân xác định kết quả nhiễm một tác nhân không liên quan đến mục tiêu nghiên cứu sẽ được đưa ra khỏi nghiên cứu. Không có theo dõi tiếp bệnh nhân sau đó cho nghiên cứu.

## Mẫu và phân tích**cận**lâm sàng

### 4.1. Qui trình thu thập và lưu trữ mẫu

Sàng lọc và thu thập mẫu đảm bảo chất lượng, đúng thời điểm, qui trình lưu trữ mẫu đúng qui cách và các xét nghiệm chẩn đoán có ý nghĩa sẽ đảm bảo chất lượng của dữ liệu.

Qui trình đã được áp dụng tại các bệnh viện có thể được dùng cho việc thu thập mẫu, tuy nhiên hướng dẫn về thu thập mẫu có thể đọc trong tài liệu phác thảo của WHO "Thu thập, bảo quản và vận chuyển các mẫu cho chẩn đoán cúm" (2011). Trong việc xử lý các tác nhân gây bệnh đường hô hấp mà chưa rõ về khả năng lây nhiễm và/hoặc động lực, việc cẩn trọng tối đa trong xử lý mẫu cần được thực hiện để đảm bảo an toàn cho đội ngũ nhân viên y tế trong bệnh viện và các bệnh nhân khác. Tuân thủ nghiêm ngặt theo qui trình thu thập mẫu, an toàn sinh học và cả việc sử dụng thiết bị bảo hộ dùng cho cá nhân là điều cốt yếu. Qui trình an toàn sinh học sẽ chấp hành theo qui định/hướng dẫn tại chổ.

Tất cả các mẫu thu thập trong bệnh viện sẽ được dán nhãn theo qui trình tại bệnh viện với các thông tin để xác định mẫu cũng như mức độ nguy hiểm của mẫu, chấp hành theo qui định tại chổ. Các mẫu thu thập tại nhà bệnh nhân sẽ được dán nhãn với mã số và không tiết lộ danh tính trên mẫu thu thập. Các mẫu sẽ được xử lý theo chi tiết mô tả bên dưới (bảng 5). Các thí nghiệm không thể thực hiện trong nước, sẽ được chuyển ra nước ngoài với sự đồng thuận của bệnh nhân/cha mẹ/người giám hộ/người cố vấn. Bất kỳ mẫu nào được gởi ra phòng thí nghiệm bên ngoài sẽ có mã số riêng và đảm bảo bí mật danh tính của bệnh nhân tại điểm nghiên cứu khi bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu.Các qui định của quốc gia sẽ được tuân thủ cho việc vận chuyển mẫu, khi có yêu cầu.

Hệ thống phòng thí nghiệm chuẩn sẽ được sử dụng cho tất cả mẫu dùng trong lâm sàng và cho nghiên cứu. Mẫu dùng cho lâm sàng sẽ được dán nhãn có các thông tin chuẩn theo qui đinh của bệnh viện, bao gồm ngày thu thập và được gởi đến phòng thí nghiệm với giấy yêu cầu xét nghiệm.

Một mã số riêng bao gồm số và chữ sẽ được đưa cho mỗi bệnh nhân và một mối liên hệ duy nhất đến cơ sở dữ liệu dùng cho việc xác định danh tính bệnh nhân từ mã số này sẽ được giữ bảo mật.

Các thể tích mẫu còn lại, có thể còn sau khi thực hiện các xét nghiệm cho lâm sàng và cho nghiên cứu sẽ được tập trung lưu giữ lại. Tất cả các mẫu đều được lưu trữ với sự bảo mật danh tính của bệnh nhân.Chỉ có các mẫu sau khi thực hiện xét nghiệm và còn dư lại mới được lưu giữ lại.

### 4.2. Thu thập dữ liệu bổ xung – nghiên cứu dược động học

Các thông tin bổ xung sẽ được thu thập hằng ngày trong quá trình điều trị bắng các thuốc kháng vi sinh vật hoặc điều hòa miễn dịch để đánh giá mối lien quan giữa liều lượng dùng và nồng độ thuốc trong huyết thanh, xác định tính đa dạng của dược động học trên các bệnh nhân dung các thuốc này, và để tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến sự đáp ứng về dược lực (đo lường tải lượng của tác nhân gây bệnh, các markers của phản ứng viêm hoặc thang điểm đánh giá mức độ trầm trọng của bệnh). Các thông tin này được thu thập vào biểu mẫu thu thập thông tin dược động học hằng ngày bao gồm cả thời điểm bệnh nhân uống thuốc tính chính xác đến mức phút và thời gian chính xác khi lấy mẫu máu.

### 4.3. Xử lý mẫu - bảng 5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mẫu** | **Xử lý ban đầu** | **Chia nhỏ mẫu** | **Phòng thí nghiệm có thể chịu trách nhiệm** | **Phân tích thực hiện** |
| Huyết tương từ ống máu đông | Ly tâm 1500g × 10mins. | Lấy huyết tương, đông tại -80°C | OUCRU | Huyết thanh học |
| Lấy huyết tương, đông tại -80°C | OUCRU/  Imperial College London | Các chất trung gian cytokines/chemokines bởi phương pháp multiplex cytokine/chemokine |
| Lấy huyết tương, đông tại -80°C |
| Máu trong ống EDTA | Ly tâm1500g × 10mins, 4°C. | Huyết thanh, đông tại -80°C | OUCRU | Huyết thanh học |
| Huyết thanh, đông tại -80°C | MORU/OUCRU/ Imperial College London | Các chất trung gian cytokines/chemokines bởi phương pháp multiplex cytokine/chemokine |
| Huyết thanh, đông tại -80°C | Imperial College London | Các nghiên cứu khác (ví dụ như dược động học) |
| Tế bào lắng:  Đông tại -80°C | Wellcome Trust Sanger Institute (tách chiết DNA) | 1mcg: xác định kiểu gene kỹ thuật cao (high-throughput genotyping , tại Viện Sanger của Wellcome Trust)  1mcg: lặp lại việc giải trình tự gien mục tiêu tại Viện Roslin |
| Máu ống bảo quản RNA | Đông tại -20°C | Khi nào cóthể , đông tại-80°C sau 24hrs | Wellcome Trust Sanger Institute (tách chiếtRNA) | 1mcg: phân tích microarray (tại Viện Sanger của Wellcome Trust)  1mcg: xác định kiểu gene kỹ thuật cao (high-throughput sequencing (CAGE)(Viện Roslin) |
| Mẫu dành cho xác định tác nhân | Chia nhỏ mẫu khi có thể | Đông tại20 hoặc -80 °C | OUCRU | Xác định tác nhân gây bệnh, định lượng và giải mã trình tự gene của toàn bộ bộ gene của virus |
| Đàm/ dịch hút nội khíqu ản/ dịch rửa phế quản | Phá nhầy, ly tâm và đông tại-80°C | Đông tại-80°C | OUCRU/  Imperial College London | Các chất trung gian, các dấu ấn của ký chủ bằng phân tích multiplex và biểu hiện miRNA gen. |

Các mẫu lấy từ các nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh ban đầu sẽ được gởi đến phòng thí nghiệm của bệnh viện Nhiệt Đới và Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng Đại Học Oxford, sau đó mới chuyển sang các phòng thí nghiệm tham chiếu khi được chấp thuận bởi Hội Đồng Đạo Đức bệnh viện Nhiệt Đới.

MORU = Đơn Vị Nghiên Cứu Mahidol Oxford, Bangkok, Thailand.

### 4.4. Sử dụng các bệnh phẩm lưu trữ

Tiếp cận các bệnh phẩm để thực hiện các phân tích khác sẽ được quản lý bởi một hội đồng bao gồm các nghiên cứu viên về mặt khoa học và về lâm sàng (hội đồng về tiếp cận dữ liệu và bệnh phẩm). Các dữ liệu tạo ra trong suốt quá trình nghiên cứu, đảm bảo tính vô danh cho bệnh nhân và có thể được chia sẻ tại điểm nghiên cứu giữa các thành viên thực hiện nghiên cứu; mỗi địa điểm nghiên cứu tại chổ sẽ lưu giữ dữ liệu của họ và sẽ có một dữ liệu trung tâm, đặt tại Đại Học Oxford cho các dữ liệu được chia sẻ, các dữ liệu này được chấp thuận bởi hội đồng Đạo Đức, tuân thủ nghiêm ngặt qui trình quản lý và xử lý dữ liệu. Việc cho phép tiếp cận dữ liệu đối với các cá nhân không thuộc thành viên nghiên cứu sẽ được xem xét bởi hội đồng về tiếp cận dữ liệu và bệnh phẩm.

### Các dự tính sử dụng trong tương lai trên cácbệnh phẩm

Các bệnh phẩm thu thập sẽ được dùng cho mục tiêu của nghiên cứu như đã nêu trong đề cương và lưu giữ cho việc nghiên cứu này. Phiếu xin chấp thuận theo chuẩn sẽ được xin chấp thuận từ bệnh nhân/cá nhân khảo sát cho việc lưu giữ và/hoặc đem gởi mẫu đến các Viện hợp tác để thực hiện các thí nghiệm mà tại chổ không thể thực hiện được. Tất cả các dự định sử dụng mẫu cho những thí nghiệm khác, không nêu ra trong đề cương, sẽ phải xin với hội đồng Đạo Đức trước khi tiến hành thực thi các dự định này.

Tất cả các cơ sở dữ liệu sẽ dùng các mã số để xác định cho từng cá nhân tham gia nghiên cứu.Tên của bệnh nhân và tất cả những chi tiết khác để xác định danh tính sẽ không được có mặt trong cơ sở dữ liệu.Cơ sở dữ liệu có thể dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với các dữ liệu khác để phân tích.

## Xử trí lâm sàng và báo cáo về an toàn

### 5.1. Xử trí lâm sàng

Xử trí lâm sàng sẽ thực hiện theo điều trị lâm sàng thường qui được qui định tại nơi nghiên cứu và không thuộc vào đề cương nghiên cứu. Các can thiệp của nghiên cứu chỉ bao gồm thu thập mẫu và thông tin lâm sàng và do đó các báo cáo về tác dụng không mong muốn sẽ không được áp dụng trong nghiên cứu này, vì nghiên cứu không can thiệp vào điều trị.

## Quản lý dữ liệu

### 6.1. Thu thập dữ liệu

Các dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng sẽ được thu thập trong suốt quá trình bệnh cấp tùy theo điều kiện tại nơi nghiên cứu. Thu thập thông tin về lâm sàng luôn được ưu tiên trong mọi thời điểm. Các dữ liệu phục vụ cho nghiên cứu sẽ cố gắng lấy từ các thông tin đã có từ hồ sơ ở bệnh viện. Các dữ liệu lâm sàng sẽ được thu thập tại chổ và mẫu báo cáo trường hợp (CRF) sẽ được điền bởi các nhân viên nghiên cứu. Các dữ liệu sẽ được đảm báo tính bảo mật danh tính bệnh nhân bằng việc sử dụng các mã sô nghiên cứu. Các dữ liệu lâm sàng sẽ được chuyển đến các cơ sở dữ liệu đặt tại Bệnh Viện Nhiệt Đới và OUCRU, cả hai nơi này sẽ phối hợp giữ các dữ liệu này. Mỗi địa điểm nghiên cứu vẫn giữ chủ quyền cho các dữ liệu của họ.

### 6.2. Quản lý dữ liệu

Khi có dữ liệu, các dữ liệu được thu thập bởi các nhân viên nghiên cứu ở mỗi địa điểm nghiên cứu, sẽ nhập bảng điện tử của dữ liệu vào cơ sở dữ liệu bảo mật trên mạng. Tất cả các dữ liệu vô danh sẽ được nhập vào máy bởi nhân viên nghiên cứu để giảm tải cho các bác sĩ lâm sàng tại nơi nghiên cứu. Kiểm tra chất lượng sẽ được thực thi bởi hệ thống quản lý dữ liệu và sẽ có các kiểm tra chất lượng cho các dữ liệu đã ghi nhận vào CRFs để đảm bảo sự chuẩn hóa và tính xác nhận của dữ liệu thu thập. Các qui định về bảo vệ dữ liệu sẽ được tuân thủ.Các danh tính của bệnh nhân và các thông tin của họ sẽ được bảo mật.Các ghi chép sẽ không để lại bất kỳ thông tin nào giúp cho việc xác định danh tính của bệnh nhân.

### 6.3. Tiếp cận dữ liệu

Nghiên cứu này sẽ tuân thủ các qui định về nghiên cứu của Hiệp Hội Quốc Tế Về Nhiễm Trùng Hô Hấp Cấp Nặng và Các Bệnh Nhiễm Trùng Mới Nổi (ISARIC -International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium, [www.isaric.org](http://www.isaric.org/)). Nguyên tắc cơ bản của công trình này là các nhà lâm sàng học thực hiện nghiên cứu, những người đang đóng góp vào các nỗ lực của nghiên cứu, nhất là trong những tình huống cực kỳ khó khăn, phải được nhìn nhận tất cả các nổ lực của họ và cho họ cơ hội tiếp cận dữ liệu và bệnh phẩm.

Các dữ liệu và kết quả từ các phòng thí nghiệm trung tâm cho các cá nhân bệnh nhân sẽ để cho các bác sĩ lâm sàng đang chăm sóc các bệnh nhân này tiếp cận càng sớm càng tốt. Thông thường thì các kết quả này có thể không đúng lúc để có thể tác động đến quyết đinh điều trị. Khi cần thiết, các dữ liệu nghiên cứu sẽ được chia sẻ khi được các cơ quan y tế cộng đồng cho phép

## Các vấn đề đạo đức

Nghiên cứu này được thực hiện trong đợt dịch bệnh. Tình huống này là một tình huống nghiên cứu khó khăn vì bao gồm cả lĩnh vực chăm sóc lâm sàng, y tế cộng đồng và nghiên cứu lâm sàng (tài liệu của WHO Ethical Review in Disease Outbreak Expert Meeting 2009). Thông thường, các hoạt động nghiên cứu thường thực hiện ngoài chăm sóc lâm sàng. Trong trường hợp này, có thể chưa có những hướng dẫn cụ thể hoặc các phác đồ điều trị và như thế có rất ít sự khác biệt giữa điều gì có thể giúp ích cho bệnh nhân và giữa điều gì là quan trọng trong việc thu thập các hiểu biết về bệnh sinh để hướng dẫn điều trị và xử lý lâm sàng sau này.

Các xử trí về mặt y khoa cho các bệnh nhân trong nghiên cứu này sẽ không bị ảnh hưởng do các thủ thuật thực hiện cho việc nghiên cứu. Mọi lúc, các bệnh phẩm cần cho xử trí về mặt y khoa sẽ luôn được ưu tiên. Các mẫu bệnh phẩm dành cho nghiên cứu không bao giờ làm tổn hại chất lượng mẫu bệnh phẩm dành cho xử trí lâm sàng và cũng không tác động đến đội ngũ nhân viên y tế chăm sóc mỗi ngày cho bệnh nhân.

### 7.1. Các qui định, hướng dẫn và xét duyệt về mặt Đạo Đức

Nghiên cứu này sẽ được thực hiện tuân thủ theeo các nguyên tắc đã nêu trong phiên bản hiện tại của Thông Cáo Helsinki (Somerset West, 1996).Các nguyên tắc về Thực Hành Lâm Sàng Tốt (ICH 1996) và các qui định khác cũng sẽ được sử dụng như hướng dẫn cho việc thực hiện và xét duyệt.

Đề cương này sẽ được xét duyệt bởi hội đồng đạo Đức được đề cử tại nơi nghiên cứu và bởi tổ chức đỡ đầu của nghiên cứu.Không bệnh nhân nào được nhận vào nghiên cứu trước khi có sự chấp thuận từ nơi nghiên cứu.

### 7.2. Phiếu xin chấp thuận

Tất cả phiếu xin chấp thuận đều được viết bằng ngôn ngữ tại nơi thực hiện nghiên cứu.Các bệnh nhân (người tham gia nghiên cứu) mù chữ sẽ được nhân viên nghiên cứu đọc phiếu chấp thuận với sự hiện diện của nhân chứng khác, để xác thực nội dung đọc và nội dung viết trên phiếu chấp thuận và đồng thời ký xác nhận sự đồng ý tham gia của bệnh nhân.Đối với những cá nhân không thể hiểu được ngôn ngữ viết trên phiếu xác nhận, bản dịch sẽ được thực hiện nếu có thể. Trong trường hợp không thể soạn thảo bản dịch ra ngôn ngữ yêu cầu,phiên dịch bằng miệng tài liệu và cả phần bàn luận sẽ được thực hiện. Trong trường hợp này, thông dịch viên sẽ đóng vai trò là người làm chứng và ký xác nhận việc chấp thuận, như vậy các cá nhân không thể hiểu được phiếu chấp thuận sẽ vẫn được xem xét mời vào nghiên cứu.

Trong trường hợp người trưởng thành không có khả năng quyết định chấp thuận vào nghiên cứu hay do tình trạng tinh thần hoặc bệnh lý không cho phép, người được chọn là người làm chứng của bệnh nhân (tuân thủ theo qui định tại chổ) sẽ được xin chấp thuận cho các thủ thuật y khoa. Nếu trong quá trình nghiên cứu, tình trạng bệnh nhân thay đổi và họ có khả năng tự quyết định về việc tham gia vào nghiên cứu, việc xin phiếu chấp thuận sẽ được thảo luận lại với họ và được họ chấp thuận, lúc này nếu không có sự chấp thuận thì người bệnh sẽ ra khỏi nghiên cứu.

Cha mẹ hoặc người giám hộ của trẻ dưới 18 tuổi sẽ là người được xin chấp thuận. Các nhân viên nghiên cứu nhận được sự chấp thuận từ cha mẹ hoặc người giám hộ của trẻ sẽ xem xét khả năng trẻ hiểu được các nguyên tắc cơ bản trong nghiên cứu và sẽ thảo luận với trẻ theo ngôn ngữ phù hợp với lứa tuổi của trẻ. Trẻ sẽ được hỏi miệng có đồng ý tham gia nghiên cứu và điều này cũng sẽ ghi nhận vào phiếu xin chấp thuận.Quyền được rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không có tác động tiêu cực nào sẽ được nhấn mạnh cho trẻ và cha mẹ/người giám hộ.

Một bản sao của phiếu chấp thuận sẽ được đưa cho người đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 7.3. Các lựa chọ thay thế và ra khỏi nghiên cứu

Các cá nhân tham gia nghiên cứu có quyền ngưng không tham gia nghiên cứu vào bất kể thời điểm nào, điều này không hề ảnh hưởng đến chăm sóc y tế dành cho bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân sẽ được điều trị theo chuẩn chăm sóc y tế cho dù bệnh nhân có tham gia nghiên cứu hay không.

### 7.4. Nguy cơ đối với người tham gia nghiên cứu

**Bất tiện.**Việc tham gia vào nghiên cứu này sẽ có bất tiện trong việc nhân viên nghiên cứu đến thăm nhà và trong việc đi tái khám trong suốt quá trình theo dõi. Một khoản tiền, theo đúng qui định cua OUCRU, để bù đắp cho các chi phí di chuyển để đi tái khám và thời gian dành cho việc đi tái khám này, sẽ được gởi cho người tham gia nghiên cứu.

**Lấy máu tĩnh mạch.**Các cá nhân tham gia vào nghiên này sẽ bị lấy máu nhiều hơn chăm sóc y tế thông thường.Lấy máu tĩnh mạch sẽ gây đau tại nơi lấy và rất hiếm khi gây ra nhiễm trùng. Tổng thể tích máu lấy hằng ngày sẽ được giới hạn tùy theo cân nặng và như thế việc lấy máu dùng cho lâm sàng cũng như nghiên cứu sẽ trong giới hạn được khuyến cáo. Cảm giác khó chịu sẽ được giãm tối đa nhờ vào các nhân viên nhiều kinh nghiệm trong việc lấy máu và nhờ vào việc phối hợp lấy máu cho nghiên cứu cùng lúc với lúc lấy máu cho các xét nghiệm lâm sàng thường qui, việc lấy máu thường qui trên lâm sàng thường được thực hiện hằng ngày đối với bệnh nhân nặng tại bệnh viện.

**Khó chịu khi lấy mẫu phết đường hô hấp.**Việc lấy mẫu phết đường hô hấp có thể gây khó chịu. Cảm giác khó chịu và các nguy cơ sẽ được giãm tối thiểu nhờ vào các nhân viên nhiều kinh nghiệm tại nơi nghiên cứu, và các mẫu này cũng được lấy cùng lúc với các mẫu lâm sàng để hạn chế tối đa nguy cơ trên.

**Các kết quả tìm thấy tình cờ từ nghiên cứu di truyền.** Nghiên cứu này bao gồm các xét nghiệm định kiểu gen để xác định các kiểu gen liên quan đến việc phát triển bệnh hoặc độ nặng của bệnh. Rất ít cơ may các kỹ thuật này có thể tình cờ phát hiện các thông tin di truyền học ảnh hưởng lên sức khỏe của bệnh nhân. Nếu điều này xảy ra, nghiên cứu viên sẽ tư vấn những trường hợp này với chuyên gia về di truyền học tại bệnh viện điều trị hoặc tại Viện có liên hệ.Chuyên gia tư vấn sẽ liên hệ với bệnh nhân để bàn luận xem bệnh nhân có muốn được thông báo về kết quả đấy hay không.

### 7.5. Lợi ích cho người tham gia nghiên cứu

Sẽ không có lợi ích trực tiếp nào đối với người tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu sẽ thu thập các mẫu bệnh phẩm nhiều hơn so với chăm sóc y tế thông thường. Các kết quả của xét nghiệm thực hiện trên mẫu trong nghiên cứu có thể không góp phần vào cải thiện tình hìnFh sức khỏe của bệnh nhân.Kết quả cũng có thể không có đúng thời điểm cho việc chăm sóc bệnh nhân.Khi có thể được, kết quả xét nghiệm sẽ được thông báo cho bệnh nhân và bác sĩ điều trị tại đấy. Khả năng thực hiện được điều này sẽ phụ thuộc vào điều kiện tại nơi nghiên cứu. Một số thí nghiệm sẽ không mang lợi ích ngay cho người bệnh vì cần phải hợp các dữ liệu lại để phân tích hoặc phải mất một thời gian mới thực hiện được.

### 7.6. Tham gia vào các nghiên cứu khác

Đặc biệt trong trường hợp của nhiễm bệnh mới nổi lên, các dự án nghiên cứu khác bao gồm cả thử thuốc, cũng sẽ thu nhận bệnh nhân đang tham gia nghiên cứu hiện tại. Cân nhắc yếu tố quan trọng này, chúng tôi nỗ lực hết mình để đảm bảo rằng nghiên cứu quan sát này tương thích với và bổ sung cho các dự án nghiên cứu khác.

### 7.7. Tính bảo mật

Nghiên cứu nàyđược thực hiện bởi các bác sĩ lâm sàng và các nhân viên nghiên cứu, sẽ đảm bảo sự bảo mật và tính riêng tư của mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu được duy trì. Không có một bệnh nhân nào có thể xác định được danh tính trên bất kỳ các báo cáo công bố của nghiên cứu. Tất cả các hồ sơ lưu trữ sẽ giữ bảo mật theo luật quốc tế và luật qui định tại nơi nghiên cứu. Tất cả các mẫu thí nghiệm, các giấy tờ đánh giá, các báo cáo, đề cương nghiên cứu, hồ sơ, dữ liệu, và tất cả các thông tin tạo ra sẽ được lưu giữ tuyệt đối bảo mật.Không có thông tin nào liên quan đến nghiên cứu được phép phát tán mà không có sự cho phép của cơ quan thứ ba.

Giới hạn tối đa các dữ liệu về cá nhân khi nạp vào cơ sở dữ liệu để cho việc phân tích.Các thông tin có thể giúp cho việc xác định danh tính cá nhân sẽ được lưu giữ riêng biệt và bảo mật. Bệnh nhân có thể được hỏi về việc có tham gia vào nghiên cứu khác trong tương lai, và như thế các thông tin cá nhân của họ được lưu giữ để có thể liên hệ họ được trong tương lai, và sau đó để xin phép hội đồng Đạo Đức. Các dữ liệu nghiên cứu được lưu giữ sẽ có giá trị rất lớn trong tương lai đối với các nghiên cứu khác và như thế việc lưu giữ các dữ liệu nghiên cứu có chứa rất ít các thông tin liên quan đến khả năng xác định danh tính của bệnh nhân chẳng hạn tuổi, giới và dân tộc, được cho phép.

Các ghi chép y khoa dưới dạng điện tử/giấy tờ có thể được tiếp cận để xác định, kiểm tra và điền thông tin lâm sàng được cung cấp từ các mẫu báo cáo trường hợp (CRF).

Các bác sĩ lâm sàng và các nhân viên nghiên cứu sẽ tiếp cận các hồ sơ tại nơi nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Sẽ xin chấp thuận của bệnh nhân cho phép các nghiên cứu viên tiếp cận các thông tin của bệnh nhân. Các nhân viên nghiên cứu sẽ tiếp cận được thông tin cá nhân của bệnh nhân, nhưng dữ liệu chuyển đi sẽ hoàn toàn mã hóa đảm bảo bí mật danh tính cho bệnh nhân.

Tất cả các mẫu sẽ được dán nhãn với các mã số riêng biệt, đảm báo bí mật danh tính.Mã số riêng biệt này và tên bệnh nhân sẽ được ghi nhận trên phiếu xin chấp thuận tham gia nghiên cứu.Điều này đảm bảo việc kết nối giữa dữ liệu với các mã số bệnh nhân và dữ liệu cá nhân bệnh nhân. Mẫu và dữ liệu từ lâm sàng sẽ đảm bảo bí mật danh tính. Chỉ có phiếu xin chấp thuận tham gia nghiên cứu là cầu nối duy nhất để xác định danh tính bệnh nhân.Các câu hỏi nghiên cứu trong tương lai, sẽ cần phải thông qua hội đồng Đạo Đức, có thể được trả lời trong các nghiên cứu hồi cứu sau này.

Do các bệnh phẩm và dữ liệu từ nghiên cứu này có thể không thể thay thế được sau khi dịch bùng nổ, điều thiết yếu là các nghiên cứu trong tương lai sẽ không bị cản trở bởi việc mất thông tin không cần thiết.

Các dữ liệu từ các nghiên cứu tại Hà Nội sẽ được lưu giữ tại Bệnh Viện Nhiệt Đới Trung Ương/OUCRU -Việt Nam. Các dữ liệu chia sẻ với sự đảm bảo bí mật danh tính bệnh nhân và sự chấp thuận của Hội Đồng Đạo Đức Bệnh Viện Nhiệt Đới sẽ được lưu giữ tại hệ thống máy tính của trường Đại Học Oxford và tại các hệ thống phòng thí nghiệm chuẩn. Chỉ có Đại Học Oxford sẽ giữ dữ liệu hoàn chỉnh của các dữ liệu chia sẻ. Các dữ liệu sẽ mã hóa trước khi chuyển sang các thiết bị cầm tay. Sao lưu dữ liêu sẽ được duy trì tại các máy servers tại viện. Các dữ liệu quan trọng sẽ được lưu dưới định dạng ổn định.

Đảm bảo các dữ liệu tạo ra không bị phá hủy là rất quan trọng, bởi các dữ liệu này có giá trị lớn cho các thế hệ tương lai, khi đối mặt với các bệnh dịch tương tự. Do đó các dữ liệu giấy và dữ liệu điện tử sẽ được lưu trữ vô thời hạn.

### 7.8. Bảo quản mẫu và dữ liệu

Bảo quản mẫu và dữ liệu của điểm nghiên cứu sẽ là trách nhiệm của các bác sĩ lâm sàng. Các mẫu sẽ chuyển cho các phòng xét nghiệm chuẩn mà các phòng xét nghiệm này được chọn và chấp thuận bởi Hội Đồng Đạo Đức. Tất cả các mẫu còn lại sẽ được giữ tại điểm nghiên cứu cho việc sử dụng theo qui định và qui trình của ISARIC và sự chấp thuận về mặt Đạo Đức.

### 7.9. Các xem xét khác về mặt Đạo Đức

**Thu nhận bệnh nhân nặng không có khả năng quyết định chấp thuận tham gia vào nghiên cứu.**Đây là một vấn đề thường gặp trong các nghiên cứu về các bệnh lý nặng. Bệnh nhân sẽ được hỏi chấp thuận tham gia vào nghiên cứu thông qua người thân, người chăm sóc theo qui định của bệnh viện và qui trình xin phép chấp thuận của bệnh nhân trong y tế. Chúng tôi cố gắng hết sức hỏi xin phép chấp thuận của bệnh nhân ở thời điểm sớm của bệnh khi tình trạng bệnh nhân không ảnh hưởng đến khả năng ra quyết định của họ.

**Ép buộc nhận thức vì trách nhiệm cá nhân đối với xã hội và khả năng áp dụng của nghiên cứu này cho y tế công cộng.** Chúng tôi nhận thức rằng có một vài bệnh nhân hoặc người đại diện của họ có thể cảm thấy một sự bắt buộc về mặt đạo đức về việc tham gia vào nghiên cứu do bản chất của nghiên cứu này và do các quảng bá rộng rãi khác thường có thông tin không chính xác về các bệnh lý mới nổi lên. Nhận thức điều này, chúng tôi đã cố gắng nói rõ những lợi ích và những giới hạn của nghiên cứu trong phiếu thông tin khi xin sự chấp thuận của bệnh nhân.Trong phần thông tin ghi trong phiếu xin chấp thuận của bệnh nhân, chúng tôi cũng nhấn mạnh rằng tham gia vào nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và không có hình phạt nào đối với việc từ chối tham gia vào nghiên cứu.

**Cân bằng giữa sức khỏe cộng đồng và nghiên cứu.**Bệnh nhân có bệnh lý nhiễm trùng mới nổi là đối tượng của các điều tra của y tế cộng đồng.Các công việc nêu ra ở đây là nhằm mục đích nghiên cứu và sẽ được nói rõ.Không có lợi ích tiên phát gì cho bệnh nhân khi tham gia vào nghiên cứu. Khi thiết kế nghiên cứu và mô tả nghiên cứu, chúng tôi đã nói rõ, theo hướng dẫn của Thực Hành Tốt Lâm Sàng, sự cần thiết và tự chủ của từng cá nhân là rất quan trọng và các lợi ích có thể có cho toàn xã hội không được ưu tiên hơn.

**Các nguy cơ đối với các bác sĩ lâm sàng tham gia điều trị bệnh nhân.**  Các nhân viên nghiên cứu thu nhân bệnh nhân, thăm khám và lấy mẫu bệnh phẩm từ các bệnh nhân tham gia nghiên cứu có nguy cơ bị nhiễm bệnh. Việc chăm sóc các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu sẽ đòi hỏi tần suất lấy mẫu, tiếp xúc bệnh nhiều hơn và thêm gánh nặng vào khối lượng công việc lâm sàng bình thường. Tất cả các nhân viên nghiên cứu sẽ được huấn luyện về các phương cách kiểm soát lây nhiễm và có các phương tiện phòng hộ bảo vệ cho cá nhân. Trong khuôn khổ hợp tác với các cấp thẩm quyền về y tế cộng đồng, liên lạc giữa các nhân viên y tế sẽ được thực hiện và duy trì nhằm đảm bảo các đào tạo thích hợp, hổ trợ công việc và đảm bảo không có quá tải lên hệ thống y tế. Khi cần thiết, các nhân viên nghiên cứu sẽ có mặt để hổ trợ cho các hoạt động của nghiên cứu.

### 7.10. Bảo hiểm

Đơn vị tài trợ cho nghiên cứu tại Hà Nội là trường Đại Học Oxford. Nếu các điểm nghiên cứu khác muốn thực hiện một nghiên cứu hợp tác, họ sẽ cần thông báo với các thành viên thực hiện nghiên cứu của chúng tôi để bắt đầu thực hiện nghiên cứu của họ.Việc sử dụng đề cương này bởi các nhóm nghiên cứu khác rất được khuyến khích, tuy nhiên sẽ không được đảm bảo bởi đơn vị tài trợnếu không sự thỏa thuận từ trước và không có được các phê chuẩn Đạo Đức/pháp lýliên quan. Trường Đại Học Oxford với tư cách là nhà tài trợ cho nghiên cứu này đã sắp đặt bảo hiểm cho các trường hợp tổn hại phát sinh từ việc tham gia nghiên cứu . Tuy nhiên nếu nghiên cứu có các sự thay đổi, dù ít nhất, ngoài phạm vi chăm sóc y tế thông thường, các bảo đảm cho các thiệt hại không thể tránh khỏi có thể không được áp dụng.

### Xem xét và đánh giá/phản biện (peer review) về mặt khoa học

Nghiên cứu đề cập ở đây là kết quả của việc thảo luận trong vòng 1 năm giữa các chuyên gia quốc tế, các vị này đã họp lại ngay sau đại dịch cúm năm 2009 để dự thảo một nghiên cứu toàn cầu đối phó với các bệnh nhiễm trùng mới nổi, bệnh nặng trong tương lai: Hiệp Hội Quốc Tế Về Nhiễm Trùng Hô Hấp Cấp Nặng và Các Bệnh Nhiễm Trùng Mới Nổi (the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC)). Ba nhóm làm việc trong hiệp hội ISARIC (nhóm về gen, bệnh sinh và dược học) với sự tham gia của các nhà khoa học lâm sàng từng trải từ 5 châu lục, có mục tiêu thúc đẩy và phối hợp các nghiên cứu quan sát trong quá trình bệnh dịch nặng xảy ra.