



GUIDELINES

Hướng dẫn thực hành ISUOG: chẩn đoán và quản lý thai nhỏ so với tuổi thai và thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung

Hội đồng chuẩn mực lâm sàng

Hội siêu âm Sản Phụ khoa thế giới (ISUOG) là một tổ chức khoa học thúc đẩy việc thực hành an toàn, huấn luyện và nghiên cứu khoa học chất lượng cao trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh ở nữ giới. Hội đồng chuẩn mực lâm sàng của ISUOG (Clinical Standards Committee - CSC) có thẩm quyền đưa ra các hướng dẫn thực hành cũng như các đồng thuận từ các chuyên gia giúp các nhân viên y tế ứng dụng trong thực hành chẩn đoán hình ảnh. Tại thời điểm ban hành, hướng dẫn được ISUOG đánh giá là tài liệu khả thi nhất. ISUOG đã rất cố gắng để các hướng dẫn tại thời điểm lưu hành là chính xác và cập nhật, tuy nhiên nhân viên hay thành viên của ISUOG không chịu trách nhiệm pháp lý đối với bất kỳ dữ liệu nào trong các hướng dẫn, khuyến cáo do CSC công bố. Các tài liệu được phát hành bởi CSC không nhằm mục đích xây dựng tiêu chuẩn có tính pháp lý do sự áp dụng các khuyến cáo và các hướng dẫn có thể bị ảnh hưởng tùy từng cá thể, từng vùng miền và nguồn lực sẵn có tại địa phương. Các hướng dẫn này được ISUOG cho phép lưu hành miễn phí (info@isuog.org).

GIỚI THIỆU:

Đánh giá tăng trưởng thai là một trong những mục tiêu chính yếu trong chăm sóc tiền sản. Sự tăng trưởng của thai nhi phụ thuộc rất nhiều yếu tố, bao gồm chức năng tuần hoàn nhau-thai, bệnh lý ở mẹ, chức năng tuần hoàn của mẹ hoặc bệnh lý về tim mạch, dinh dưỡng, kiến thức, thói quen hút thuốc hoặc sử dụng các chất gây nghiện, bệnh lý sẵn có như nhiễm trùng, lệch bội, một số bất thường di truyền... Tuy nhiên, suy giảm hoặc rối loạn tuần hoàn nhau-thai là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây rối loạn tăng trưởng ở thai nhi.

Tăng trưởng không đúng mức có thể tăng các nguy cơ mắc bệnh và tử vong chu sinh, cùng với ảnh hưởng đến sự phát triển dài hạn của trẻ¹. Nhìn chung, thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung thường đi kèm sinh non², chậm phát triển tâm thần hoặc tăng nguy cơ bị tăng huyết áp, hội chứng chuyển hoá, đề kháng insulin, đái tháo đường type 2, bệnh tim mạch và đột quỵ khi trưởng thành³. Chẩn đoán sớm thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung nhằm mục tiêu có kế hoạch dự phòng thai lưu vì có đến 30% trường hợp thai chết lưu trong tử cung vào ba tháng cuối thai kỳ liên quan đến thai giới hạn tăng trưởng và thai nhỏ so với tuổi thai^{4,5}.

Hướng dẫn này đưa ra các định nghĩa về FGR, trước đây gọi là thai chậm tăng trưởng trong tử cung và SGA, đề ra các phương án quản lý tốt nhất dựa trên dữ liệu và thông tin cập nhật. Để đúng mục tiêu của Hướng dẫn này, chúng ta ngầm hiểu đối tượng áp dụng là đơn thai, tuổi thai được tính chính xác (tốt nhất là tính trong ba tháng đầu dựa trên siêu âm) và không có bất thường ở thai nhi, chẳng hạn như dị bội, dị tật bẩm sinh hoặc nhiễm trùng. Chi tiết về các cấp độ khuyến nghị được sử dụng trong Hướng dẫn này được cung cấp trong Phụ lục 1. Hướng dẫn không ghi nhận mức độ của các chứng được sử dụng.

HƯỚNG DẪN

Định nghĩa và phân biệt thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung (FGR) và thai nhỏ so với tuổi thai (SGA):

Sự phát triển của thai là một quá trình động và việc đánh giá cần quan sát kích thước thai nhiều lần theo thời gian. Kích thước thai nhi được xác định thông qua đánh giá sinh trắc chu vi vòng đầu, đường kính lưỡng đỉnh, chu vi bụng (AC) và chiều dài xương đùi và/hoặc tính toán trọng lượng ước đoán của thai nhi (EFW) theo các công thức khác nhau. ISUOG đã có hướng dẫn về siêu âm đánh giá sinh trắc học thai nhi và phương pháp mô tả tăng trưởng, khoảng tham chiếu, tiêu chuẩn tăng trưởng và quy trình kiểm soát chất lượng để đánh giá sinh trắc học thai nhi phù hợp và chẩn đoán các rối loạn tăng trưởng ở thai nhi⁶. Các vấn đề còn tranh cãi liên quan đến khoảng tham chiếu và đánh giá sinh trắc thai cũng được đề cập trong hướng dẫn này.

Một thai nhi được xem là nhỏ so với tuổi thai (SGA) khi kích thước (dựa trên đánh giá sinh trắc) dưới ngưỡng định sẵn so với tuổi thai. Định nghĩa SGA thường gặp nhất là cân nặng ước đoán của thai (EFW) hoặc chu vi bụng (AC) dưới bách phân vị (BPV) thứ 10 so với khoảng tham chiếu. Tuy nhiên cũng có các ngưỡng khác như BPV thứ 5 hoặc thứ 3 (xấp xỉ 2SD) hoặc Z-score mức -2.

Thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung (FGR) thường được định nghĩa là thai nhi không đạt mức tăng trưởng tiềm năng được xác định trước. Xác định FGR không đơn giản vì sự tăng trưởng của thai nhi không thể chỉ xác định thông qua một lần đánh giá kích thước của thai nhi và mức tăng trưởng tiềm năng chỉ là giả định.

Sự khác biệt chính giữa SGA và FGR là thai nhi SGA có thể nhỏ nhưng không có nguy cơ tăng kết cục chu sinh bất lợi, trong khi thai nhi có kích thước trên BPV thứ 10 có thể là FGR và tăng nguy cơ bất lợi về kết cục chu sinh và phát triển dài hạn⁷⁻¹¹.

Thai nhi có trọng lượng dưới BVP 10 tăng nguy cơ thai lưu¹² và bệnh lý chu sinh¹³⁻¹⁵, các thai nhi trọng lượng dưới BVP 3 là có nguy cơ cao nhất. Chính vì vậy, các thai nhi có kích thước dưới ngưỡng trên biểu đồ tăng trưởng, ví dụ AC hay EFW dưới BPV 3 có thể là tiêu chuẩn độc lập trong định nghĩa FGR ở bất kỳ giai đoạn nào¹⁶. Tuy nhiên, kích thước lý tưởng lúc sinh liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp nhất có vẻ cao hơn trọng lượng trung bình lúc sinh ở đoàn hệ bình thường¹³. Thật ra, các nghiên cứu đoàn hệ dựa trên cộng đồng cho thấy tỷ lệ tử vong chu sinh cũng tăng ngay cả khi thai nhi đạt trọng lượng trong khoảng tham chiếu bình thường, những thai nhi đạt mức cân nặng từ BPV 70 – 90 là tỷ lệ thấp nhất, và có mối tương quan ngược giữa tỷ lệ tử vong chu sinh và cân nặng thai nhi khi dưới mức BPV 80¹³. Một nghiên cứu đoàn hệ lớn dựa trên dân số chung ở Scotland cho thấy nguy cơ thai lưu tăng dần ở những thai kỳ có cân nặng thai ước đoán dưới BVP 25¹⁷.

Để phân biệt SGA và FGR ở những trường hợp kích thước thai dưới BPV 10 cần kết hợp thêm các chỉ số sinh lý khác. Có nhiều cách để thực hiện, như đánh giá tốc độ tăng trưởng của thai, dùng biểu đồ tăng trưởng hiệu chỉnh, đánh giá vận tốc Doppler tuần hoàn nhau thai và sử dụng các dấu chỉ sinh học. Một số các thông số này cũng được dùng theo dõi và/hoặc quyết định chấm dứt thai kỳ (ví dụ như Doppler động mạch rốn – UA). Các công cụ lý sinh, chẳng hạn như đo vận tốc ống tĩnh mạch, biểu đồ sinh trắc vật lý (BPP) và biểu đồ tim thai (CTG) đánh giá dao động nội tại ngắn hạn của nhịp tim thai (STV), không được sử dụng làm tiêu chuẩn chẩn đoán FGR nhưng dùng để theo dõi và quản lý thai kỳ đã được chẩn đoán là FGR, được thảo luận bên dưới.

Các phương pháp theo dõi, đánh giá và quản lý thai giới hạn tăng trưởng:

Tốc độ tăng trưởng thai nhi:

Có nhiều cách đánh giá tăng tốc độ tăng trưởng của thai, bao gồm sử dụng biểu đồ tăng trưởng dọc¹⁸, đánh giá chênh lệch từ biểu đồ tốc độ tăng trưởng¹⁸ và đánh giá mức tăng trưởng theo cá thể. Nhìn chung, mục tiêu là đánh giá quỹ đạo phát triển của thai nhi và xác định những thai nhi đi lệch khỏi quỹ đạo riêng, cho thấy thai không đạt mức tăng trưởng tiềm năng. Có bằng chứng cho thấy tốc độ phát triển của thai giảm trong tam cá nguyệt ba có liên quan đến tăng nguy cơ dẫn đến kết cục bất lợi^{11,20}. Giảm tốc độ tăng trưởng thường được ghi nhận qua các lần siêu âm, AC hoặc phổ biến hơn là EFW giảm tốc độ tăng trưởng hơn 50% so với lần siêu âm trước⁶.

Biểu đồ tăng trưởng hiệu chỉnh

Trong biểu đồ hiệu chỉnh, trọng lượng và tăng trưởng thai nhi được điều chỉnh theo các biến số có thể ảnh hưởng đến kích thước thai nhi. Các yếu tố này bao gồm chiều cao, cân nặng của mẹ, tiền sử sản khoa, chủng tộc, giới tính thai nhi. Điều chỉnh các biến số này nhằm xác định chính xác hơn các SGA tăng nguy cơ tai biến chu sinh⁶. Các phương pháp đánh giá tốc độ tăng trưởng thai nhi và áp dụng biểu đồ tăng trưởng điều chỉnh nhằm mục tiêu này sẽ được mô tả chi tiết hơn ở hướng dẫn thực hành siêu âm đánh giá sinh trắc và tăng trưởng thai của ISUOG.

Vận tốc Doppler

Nguyên do sử dụng vận tốc Doppler trong đánh giá tăng trưởng thai là xác định chức năng tuần hoàn tử cung – dây rốn thông qua đánh giá động mạch tử cung và động mạch rốn. Suy tuần hoàn tử cung-nhau thông qua sự thay đổi động mạch xoắn và hệ mạch máu gai nhau. Về phía thai, đo vận tốc Doppler động mạch não giữa (MCA) và ống tĩnh mạch cho phép đánh giá tình trạng tái phân bố tuần hoàn từ thiếu máu đến toan hóa máu.

Thiếu chuyển dạng sinh lý của động mạch tử cung từ mạch máu có trở kháng cao sang trở kháng thấp được cho rằng phản ánh sự xâm nhập nguyên bào nuôi vào các động mạch xoắn kém, gây nên hiện tượng kháng trở cao trong tuần hoàn. Sự tồn tại của chỉ số đập (PI) động mạch tử cung cao (lớn hơn BPV 95) gây rối loạn tưới máu mẹ và bánh nhau. PI động mạch tử cung tăng dần dẫn đến giảm trao đổi khí và dưỡng chất ở bánh nhau, tăng trở kháng hậu tải ở thai nhi, biểu hiện qua tình trạng mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn²².

Giảm PI động mạch não giữa là hậu quả của tình trạng giãn mạch, gọi là hiệu ứng “*brain-sparing*”. Điều này thể hiện đáp ứng của huyết động đối với tình trạng thai thiếu oxy, thông qua đáp ứng trực tiếp của mạch máu não và ở các giường mạch máu khác diễn ra tái phân bố cung lượng tim ưu thế ở động mạch vành và tuyến thượng thận.

Thay đổi dạng sóng vận tốc dòng chảy ống tĩnh mạch, đặc biệt là mất hoặc đảo ngược sóng a gây nên bởi tình trạng giãn ống tĩnh mạch diễn tiến nhằm tăng lượng máu đến tim, cố gắng bù lại tình trạng thiếu oxy. Cũng có ý kiến cho rằng mất hoặc đảo ngược sóng a ống tĩnh mạch là hệ quả của tăng áp lực nội nhĩ do hậu tải cao (tăng trở kháng mạch máu nhau thai) và/ hoặc tác động trực tiếp của toan hóa máu lên chức năng tế bào cơ tim.

Vận tốc Doppler giữ vai trò trọng tâm trong việc xác định, theo dõi và quản lý FGR, vì nó cho phép xác định tình trạng suy tuần hoàn tử cung-nhau và/hoặc tuần hoàn thai thích ứng với tình trạng thiếu oxy máu. Quan trọng là, ở cả hai dạng FGR, khởi phát sớm và khởi phát muộn, biểu hiện bởi các đặc điểm thay đổi vận tốc Doppler, được trình bày bên dưới.

Thang điểm sinh trắc vật lý:

Điểm sinh trắc vật lý (BPP) bao gồm kết hợp đánh giá thai nhi, cử động toàn thân, nhịp thở, thể tích nước ối và hoạt động tim thai. Điểm BPP có thể dự đoán cả pH thai và kết cục^{26,27}. Mối liên quan giữa thay đổi điểm BPP và pH thai dường như hằng định theo tuổi thai²⁶. Điểm ≤ 4 tương quan pH thai $\leq 7,2$, khi điểm < 2 có độ nhạy 100% với toan hóa máu²⁷. Mối tương quan này vẫn có ý nghĩa khi sử dụng BPP giảm lược hóa chỉ dựa trên đánh giá tim thai và thể tích nước ối²⁸.

Biểu đồ tim thai và dao động nội tại ngắn hạn

CTG có đáp ứng gần như loại trừ tình trạng thiếu oxy máu ở thai. Dao động nội tại ngắn hạn (STV) của nhịp tim thai là một dấu chỉ sinh lý ghi nhận trên CTG điện toán (cCTG) phản ánh chức năng thần kinh tự chủ. Trong bệnh cảnh FGR và kèm theo sự hiện diện của giảm hoặc thiếu oxy máu nặng, hoạt động giao cảm và phó giao cảm của thai thay đổi, dẫn đến giảm dao động nhịp tim thai, do đó giảm STV.

cCTG và STV có giá trị thay thế các thử nghiệm xâm lấn trong đánh giá thiếu oxy và toan hóa máu, và mục tiêu duy nhất là đánh giá nhịp tim thai. Đánh giá trực quan qua CTG bình thường không cho thông tin tương đương cCTG, vì CTG là đánh giá chủ quan.

Các chỉ dấu:

Các chỉ dấu ở bánh nhau có vai trò tiềm năng trong tầm soát, chẩn đoán và điều trị các bệnh lý bánh nhau liên quan đến rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ và/ hoặc FGR³⁰. Một vài thành tố của nhau thai được khảo sát, bao gồm protein nhau cũng như microARN, mARN. Một số protein nhau như PAPP-A, giá trị dự đoán còn hạn chế^{31,32}. Tỷ lệ fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) tương tự fms hòa tan với yếu tố tăng trưởng nhau thai (PlGF) đã được đề xuất là yếu tố dự đoán ngắn hạn để loại trừ tiền sản giật ở nhóm thai phụ nghi ngờ tiền sản giật trên lâm sàng.

Mặc dù một số báo cáo cho thấy việc sử dụng tỷ lệ sFlt-1/PlGF có thể hữu ích trong việc quản lý và phân biệt giữa SGA và FGR³⁴⁻³⁸, tuy nhiên do thiếu dữ liệu nghiên cứu can thiệp nên hạn chế việc khuyến nghị sử dụng các xét nghiệm này hỗ trợ cho siêu âm. Thảo luận dựa trên nghiên cứu đang phát triển về việc ứng dụng các dấu ấn sinh học trong việc sàng lọc SGA và FGR nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này.

Khuyến cáo:

- Chỉ dựa vào kích thước thai nhi không đủ để chẩn đoán FGR, trừ khi AC hoặc EFW dưới BPV thứ 3 (**MỨC KHUYẾN CÁO C**)
- Giảm tốc độ tăng trưởng thai nhi, ví dụ như AC hoặc EFW giảm hơn 2 tứ phân vị hoặc hơn 50 BPV (chẳng hạn từ BPV thứ 70 xuống dưới BPV thứ 20) nên cảnh báo khả năng FGR (**MỨC KHUYẾN CÁO C**)
- Vận tốc Doppler tuần hoàn tử cung-nhau và tuần hoàn nhau-thai có thể dùng để phân biệt SGA và FGR (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Khuyến cáo đánh giá các thai nghi ngờ FGR bằng nhiều cách thức. Nên kết hợp cCTG hoặc điểm BPP với siêu âm Doppler (**MỨC KHUYẾN CÁO A**)

Định nghĩa thai giới hạn tăng trưởng khởi phát sớm và khởi phát muộn

Hai dạng chính của FGR phân biệt nhau bằng nhiều đặc điểm, ví dụ như tần suất, dự đoán qua siêu âm ba tháng đầu, tuổi thai khởi phát, các dấu hiệu mô học bánh nhau, Doppler, bệnh lý ở mẹ, kết cục chu sinh. Bảng 1 thể hiện các đặc điểm chính của hai dạng này, định nghĩa FGR khởi phát sớm hay muộn dựa trên ghi nhận dạng khởi phát sớm thường xảy ra giai đoạn sớm và djang khởi phát muộn thường xảy ra gần cuối thai kỳ.

Chẩn đoán FGR khởi phát sớm hay muộn thường dựa vào thời điểm chẩn đoán trước hoặc sau 32-34 tuần. Dù siêu âm Doppler động mạch rốn giúp phân biệt hai dạng FGR tốt hơn tuổi thai cùng với mối liên quan với tiền sản giật và kết cục chu sinh bất lợi^{39,40}, nhưng tuổi thai 32 tuần là ngưỡng tối ưu khi dùng để chẩn đoán và phân loại hai dạng FGR. Do đó, ngưỡng tuổi thai này nhận được sự đồng thuận là tiêu chuẩn chính để phân biệt FGR khởi phát sớm và muộn trong hướng dẫn này.

Định nghĩa FGR của các hướng dẫn và các hội nhóm rất khác nhau. Tiêu chuẩn được đồng thuận theo quy trình Delphi quốc tế (bảng 2) là tiêu chuẩn được công nhận nhất. Trong một nghiên cứu gần đây, người ta sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán FGR theo đồng thuận này so với tiêu chuẩn dựa trên EFW < BPV 10 theo chuẩn tăng trưởng Hadlock để dự đoán các kết cục chu sinh bất lợi⁴⁴. Nghiên cứu cho thấy tiêu chuẩn theo đồng thuận Delphi dự đoán kết cục chu sinh tốt hơn.

Khuyến cáo

- Hai dạng FGR chính, khởi phát sớm và muộn đặc trưng bởi dấu hiệu lâm sàng, siêu âm và đặc điểm bệnh học (**MỨC KHUYẾN CÁO D**)
- Các tác giả của hướng dẫn thực hành ISUOG khuyến cáo sử dụng định nghĩa FGR theo đồng thuận Delphi (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**)

Bảng 1 Đặc điểm chính của FGR khởi phát sớm và khởi phát muộn

Đặc điểm	FGR khởi phát sớm	FGR khởi phát muộn
Mục tiêu lâm sàng	Quản lý	Phát hiện
Tần suất	30%	70%
Tuổi thai khởi phát	< 32 tuần	≥ 32 tuần
Ghi nhận trên siêu âm	Thai có thể rất nhỏ	Thai nhi không nhất thiết nhỏ
Doppler	Phổ doppler dao động, gồm ĐM rốn, ĐM não giữa và ống TM	Tái phân bố dòng máu não
Trắc đồ sinh vật lý (BPP)	Có thể bất thường	Có thể bất thường
Rối loạn huyết áp trong thai kỳ	Thường gặp	Không thường gặp
Mô bệnh học nhau thai	Bất thường ĐM xoắn, rối loạn tưới máu, bất thường phân bố mạch máu mẹ	Các dấu hiệu ít đặc hiệu hơn, chủ yếu là thay đổi tưới máu
Tử vong chu sinh	Cao	Thấp
Tình trạng huyết động tim mạch của mẹ	Cung lượng tim thấp, trở kháng mạch ngoại vi cao	Tim mạch thường ít có ý nghĩa

ĐM: động mạch, TM: tĩnh mạch, FGR: thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung

Bảng 2 Định nghĩa dựa trên đồng thuận về thai chậm tăng trưởng sớm và muộn

Thai chậm tăng trưởng sớm <i>Tuổi thai < 32 tuần, với điều kiện không có dị tật bẩm sinh</i>	Thai chậm tăng trưởng muộn <i>Tuổi thai ≥ 32 tuần, với điều kiện không có dị tật bẩm sinh</i>
AC/EFW < BPV 3 hoặc mất sóng cuối tâm trương ĐM rốn Hoặc <ol style="list-style-type: none"> AC/EFW < BPV 10 kết hợp với PI- ĐM tử cung > BPV 95 và/hoặc PI – ĐM rốn > BPV 95 	AC/EFW < BPV 3 Hoặc có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: <ol style="list-style-type: none"> AC/EFW < BPV 10 AC/EFW cắt ngang BPV > 2 tứ phân vị của tỉ lệ tăng trưởng CPR < BPV thứ 5 hoặc PI - ĐM rốn > BPV 95
AC: chu vi bụng, EFW: cân nặng thai nhi ước đoán, BPV: bách phân vị, PI: chỉ số đập, ĐM: động mạch, CPR: tỉ số não – nhau	

Siêu âm Doppler

Mặc dù siêu âm Doppler đã được ứng dụng trong thực hành sản khoa hơn bốn thập kỷ qua, những đến nay vẫn chưa có đồng thuận toàn cầu về các chỉ số, ngưỡng và/hoặc khoảng tham chiếu. Các yếu tố cần xem xét này hiện nay không còn sử dụng khi đánh giá Doppler bằng các thông số định tính như mất hoặc đảo ngược sóng a ống tĩnh mạch, mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn, tuy nhiên có thể tác động đến các thông số định lượng. ISUOG đã có hướng dẫn cách thực hiện siêu âm Doppler đánh giá tuần hoàn tử cung- nhau⁴⁵.

Các nghiên cứu về khoảng tham chiếu chỉ số Doppler động mạch não giữa và động mạch tử cung hiện không đồng nhất. Ngay cả giữa các nghiên cứu có thiết kế tốt, chất lượng, vẫn có sự khác biệt đáng kể trong định nghĩa khoảng “bình thường” và bất thường. Một nghiên cứu gần đây đánh giá 10 bài báo được trích dẫn nhiều nhất về khoảng tham chiếu MCA-PI, UA-PI và tỷ số não – nhau (CPR), đã ghi nhận sự khác biệt lớn trong các giá trị tham chiếu Doppler dao động lên đến 50% ngưỡng cắt BPV 5 của MCA-PI ở thai trưởng thành⁴⁷. Tương tự, nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt trong ngưỡng cắt UA-PI trên BPV 95 (20 - 40%) và CPR dưới phân vị thứ 5 (15 - 35%)⁴⁷. Sự khác biệt lớn đã được ghi nhận trong khoảng tham chiếu được sử dụng cho sinh trắc học, các chỉ Doppler và cân nặng lúc sinh, ngay cả ở những trung tâm bậc quốc gia nhiều kinh nghiệm trong quản lý FGR, có thể ảnh hưởng nhiều đến chẩn đoán và quản lý FGR⁴⁸.

Một nguyên do khác của việc thiếu các chuẩn hóa định lượng thông số Doppler là do không có sự thống nhất các chỉ số Doppler được sử dụng, đặc biệt là trong các nghiên cứu. Ví dụ, tái phân bố tuần hoàn não định nghĩa là MCA-PI

dưới các ngưỡng BPV khác nhau (BVP thứ 5 hoặc thứ 10), Z-score hay MoM, hoặc có thể được định nghĩa là tỉ số rốn não (UCR) hoặc CPR dưới các ngưỡng BPV khác nhau. Đồng thuận theo quy trình Delphi chấp nhận CPR dưới BPV 5 và UA-PI trên BVP 95 là tiêu chuẩn chẩn đoán FGR. Lý do cơ bản của việc áp dụng tỉ số MCA-PI và UA-PI (CPR và UCR), thay vì mỗi chỉ số đơn lẻ, là nhạy hơn với tình trạng thiếu oxy, và có liên quan mạnh mẽ với kết cục bất lợi chu sinh^{49,51}. CPR được nghiên cứu nhiều hơn UCR. Một báo cáo mới đây cho thấy UCR phân biệt các ca FGR sớm tốt hơn CPR⁵². Tuy nhiên cũng cần nhấn mạnh rằng hiện nay chưa có chứng cứ đủ mạnh chứng tỏ tỉ số nào tốt hơn.

Khoảng dao động lớn trong khoảng tham chiếu và cá chỉ số Doppler được sử dụng ảnh hưởng đến lâm sàng chẩn đoán trước khi sinh, theo dõi, quyết định thời điểm chấm dứt thai kỳ, nghiên cứu và so sánh kết quả giữa các nghiên cứu, hiệu quả của chiến lược và phác đồ lâm sàng cùng nhiều vấn đề khác. Bàn luận về khoảng tham chiếu sử dụng trong chẩn đoán và quản lý FGR nằm ngoài phạm vi của Hướng dẫn này. Tuy nhiên, những khác biệt này cần được nhìn nhận và cần có hành động để thống nhất việc áp dụng các chỉ số, ngưỡng cắt và tham chiếu Doppler trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu. Tóm tắt các nghiên cứu đánh giá biểu đồ tham chiếu cho MCA và các tỷ lệ của nó được tóm tắt trong bảng S1.

Thai giới hạn tăng trưởng khởi phát sớm

Thai FGR sớm chủ yếu liên quan đến rối loạn tưới máu bánh nhau, đặc trưng bởi tình trạng chuyển dạng bất thường của các động mạch xoắn, bệnh lý của nhung mao và nhồi máu đa ổ; các thành phần bệnh này dẫn đến tình trạng “suy nhau thai” và hình thành FGR trên cơ sở trung gian nhau thai^{53,54}. Thiếu máu cục bộ mãn tính của nhung mao làm suy giảm chế tiết PIGF dẫn đến giải phóng sFlt-1 quá mức bởi các nút hợp bào, do đó dẫn đến tỷ lệ sFlt-1 / PIGF tăng, điển hình trong FGR sớm và các rối loạn tăng huyết áp thai kỳ³⁴⁻³⁸.

Tăng UA-PI điển hình trước một loạt các thay đổi Doppler, thay đổi nhịp tim thai nhi và BPP, với tình trạng suy giảm tim mạch giai đoạn cuối do giảm oxy máu nghiêm trọng và sau đó là toan hóa máu⁵⁵⁻⁵⁷. Doppler động mạch tử cung, UA và MCA bất thường là những biểu hiện của FGR sớm và có thể kéo dài nhiều tuần trước khi rối loạn tuần hoàn nặng và rối loạn chuyển hóa xảy ra. Mặc dù mất sóng cuối tâm trương động mạch rốn (UA-EDF) biểu thị cho rối loạn chức năng tử cung – nhau diễn tiến, xảy ra trước khi suy thai nghiêm trọng và diễn tiến đến đảo ngược UA-EDF có thể chậm. Tuy nhiên, tốc độ thay đổi Doppler UA, từ tăng trở kháng mạch máu đến mất sóng cuối tâm trương, quyết định tốc độ suy thai⁵⁶⁻⁵⁸. Suy thai muộn trong FGR sớm đặc trưng bởi suy chức năng bánh nhau nặng phản ánh bởi đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn, suy tuần hoàn chung và giảm chuyển hóa, mất hoặc đảo ngược sóng a ống tĩnh mạch.

Hiện nay, chưa có biện pháp điều trị FGR sớm hiệu quả, mặc dù việc nhận biết và xử trí tiền sản giật nặng có thể kéo dài thai kỳ đối với FGR sớm. Thời điểm sử dụng steroids, sau đó là magnesium sulfate, chuyển tuyến trên theo dõi và xem xét phương án chấm dứt thai kỳ an toàn, đều là những điều chính yếu trong quản lý FGR sớm⁶¹. Sau cùng, chấm dứt thai kỳ là cách lựa chọn duy nhất nhằm ngăn ngừa kết cục bất lợi nghiêm trọng do thiếu oxy và toan hóa máu. Quyết định chấm dứt thai kỳ cần cân bằng giữa những nguy cơ hiện có và nguy hại của sinh non^{62,63}. FGR là yếu tố nguy cơ độc lập của các kết cục bất lợi, do đó sinh non ở thai FGR càng phức tạp hơn^{64,65}. Cần nhấn mạnh thực tế, đối với thai FGR sớm, tỷ lệ sống ở trẻ sơ sinh khoảng 50% sau 26 tuần, hơn 2 tuần so với những thai phát triển đúng tuổi thai. Do vậy, việc theo dõi và quyết định thời điểm chấm dứt thai kỳ là cực kỳ quan trọng trong quản lý FGR sớm.

Cách theo dõi:

Khi đã nghi ngờ hoặc chẩn đoán FGR khởi phát sớm, cần theo dõi tại cơ sở đủ điều kiện, có đơn vị sơ sinh theo một phác đồ thống nhất⁶⁶. Quan trọng là cần phối hợp tư vấn đa chuyên khoa bởi các chuyên gia sơ sinh, y học bà mẹ - thai nhi. Bằng chứng từ nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe - TRUFFLE) cho thấy theo dõi và chấm dứt thai kỳ theo phác đồ chuyên biệt bao gồm siêu âm Doppler ống tĩnh mạch và cCTG cho kết cục tốt hơn theo dõi không can thiệp⁶⁶. Cần lưu ý rằng cCTG có thể không được áp dụng rộng rãi hoặc không sẵn có. Trong trường hợp đó, kết hợp siêu âm Doppler, đo CTG bình thường và đánh giá điểm BPP. Giảm cử động thai liên quan thay đổi chỉ số Doppler ống tĩnh mạch có thể dự đoán pH dây rốn <7.20, mất đáp ứng cử động thai liên quan pH < 7.00 hoặc base excess < -12 mEq/L²⁷.

Tần suất đánh giá sức khỏe thai tùy thuộc mức độ FGR và bất thường động mạch rốn. Nếu có mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn nên đánh giá lại mỗi 2-3 ngày. Hiện nay vẫn chưa có đồng thuận về tần suất theo dõi, tuy nhiên vẫn có tài liệu hướng dẫn^{29,42,67}.

Doppler ĐM não giữa là một trong các chỉ số thay đổi đầu tiên khi thai FGR sớm. Mỗi liên quan giữa giảm MCA-PI và kết cục bất lợi ngắn hạn, giảm MCA-PI và tăng UCR và chậm phát triển tâm thần có vẻ không cao. Tuy nhiên, tuổi thai và cân nặng thai lúc sinh là những yếu tố có liên quan nhiều nhất đến kết cục này. Do vậy, có thể sử dụng Doppler MCA để theo dõi ở thai < 32 tuần nhưng không có bằng chứng cho thấy nên sử dụng trong chỉ định chấm dứt thai kỳ. Khoảng 70% trường hợp FGR sớm diễn tiến đến rối loạn huyết áp thai kỳ, chủ yếu là tiền sản giật. Vì vậy cần theo dõi huyết áp thường xuyên, khuyến cáo đánh giá chức năng gan - thận, theo dõi tỉ số protein/creatinin ở nhóm thai phụ không triệu chứng. Xét nghiệm PIGF có thể hữu ích, tuy nhiên giá trị của dấu chỉ sinh học này ở nhóm không tăng huyết áp hiện vẫn chưa rõ ràng.

Liệu pháp corticosteroid

Tất cả các hướng dẫn quản lý FGR sớm đều khuyến cáo sử dụng corticosteroid dự phòng suy hô hấp sơ sinh nếu dự đoán sinh trước 34 0/7 tuần^{43,67,70-74}. Tuy nhiên RCOG khuyến cáo có thể sử dụng đến 35 6/7 tuần⁶⁷. Dù có khuyến cáo như vậy, cũng nên lưu ý rằng hiện nay nghiên cứu không ngẫu nhiên xác định lợi ích của corticosteroids ở sinh non cũng áp dụng cho thai giới hạn tăng trưởng sinh non cho thấy giảm chuyển hóa corticosteroids do bánh nhau nhỏ hơn và tăng tiết cortisol thượng thận nội sinh gây tổn thương chất trắng và quá trình myelin hóa⁷⁵. Nếu có mất hoặc đảo ngược sóng tâm trương ĐM rốn, cần đánh giá sức khỏe thai mỗi ngày trong thời gian dùng corticosteroid⁷⁶.

Magnesium sulfate dự phòng:

Đã có bằng chứng tốt về hiệu quả của magnesium sulfate trong bảo vệ thần kinh thai nhi trong sinh non, tuy nhiên, ngưỡng tuổi thai chính xác bắt đầu sử dụng hiện chưa xác định. Có nhiều hướng dẫn và nghiên cứu khuyến cáo liều trị magnesium sulfate để bảo vệ thần kinh ở FGR, mặc dù thời gian đề xuất bắt đầu khác nhau, 32 - 33 tuần, <32 tuần, <30 tuần hoặc <29 tuần. Do thiếu chứng cứ đủ mạnh về tuổi thai thích hợp dùng magnesium sulfate thống nhất, chúng tôi khuyến cáo nên tham khảo hướng dẫn tại cơ sở hoặc hướng dẫn quốc gia.

Thời điểm và phương pháp chấm dứt thai kỳ

Một nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm tại nhiều quốc gia cho thấy tuổi thai nhỏ và cân nặng lúc sinh thấp là các yếu tố tác động bất lợi đến kết cục chu sinh ở thai FGR khởi phát sớm⁵⁵. Thật vậy, thai cực non (< 27 tuần) và cân nặng cực thấp (<600g), nếu kéo dài thai kỳ thêm một ngày là khả năng sống tăng 2%. Sau 27 tuần, các chỉ số ống tĩnh mạch là chỉ số chủ yếu dự đoán kết cục chu sinh⁵⁵.

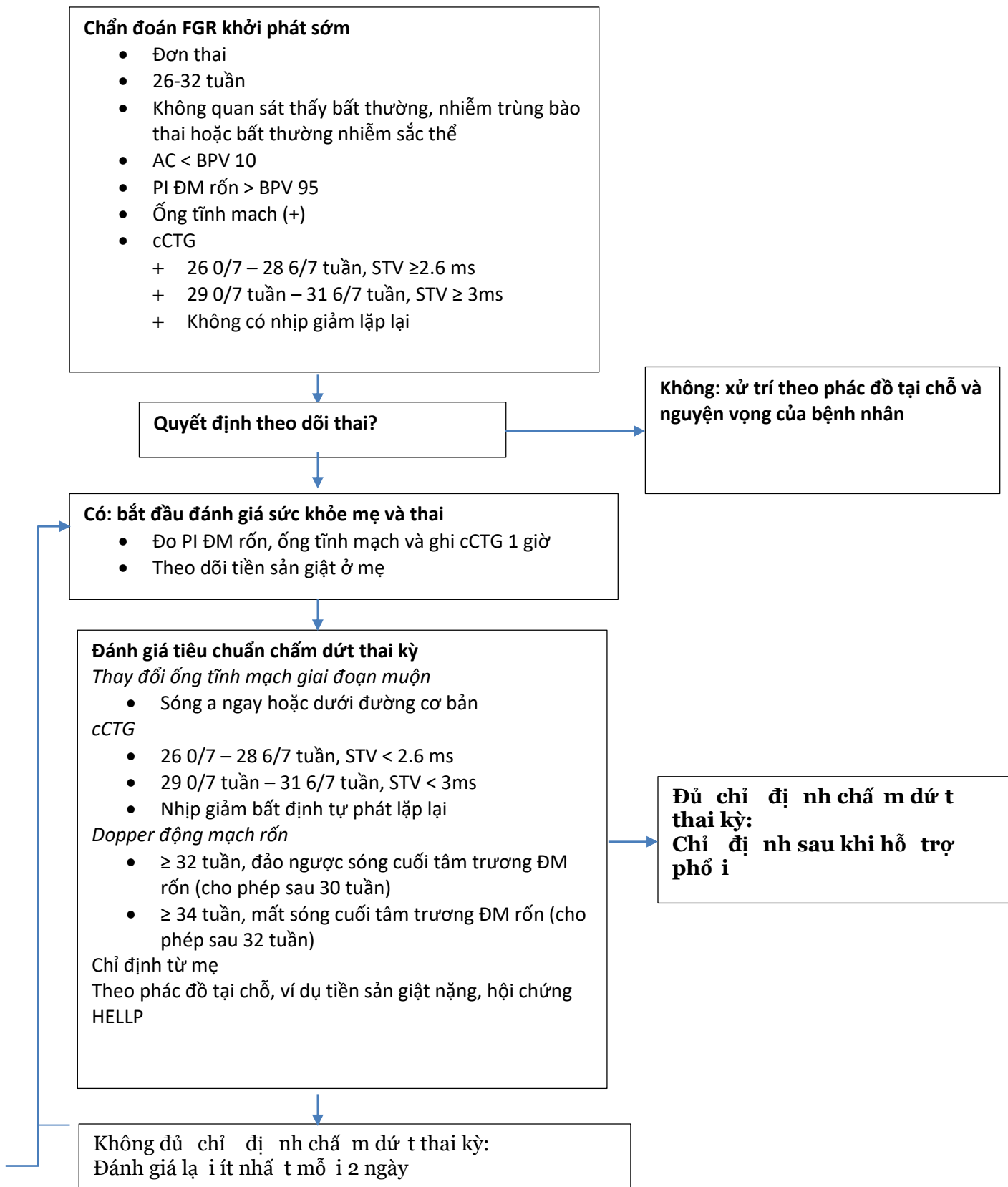
Thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng đầu tiên về thời điểm chấm dứt thai kỳ ở thai FGR sớm là Growth Restriction Intervention Trial (GRIT)^{80,81}. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc chấm dứt thai kỳ ngay với phương pháp theo dõi thêm khi bác sĩ lâm sàng không chắc chắn về thời điểm chấm dứt thai kỳ lý tưởng. Thời gian theo dõi thêm ở nhóm không can thiệp là 4,9 ngày so với 0.9 ngày ở nhóm chấm dứt thai kỳ ngay. Kết quả không có sự khác biệt về phát triển tâm thần đến năm 2 tuổi và độ tuổi đến trường giữa hai nhóm.

Nghiên cứu TRUFFLE là nghiên cứu ngẫu nhiên lớn nhất về thời điểm chấm dứt thai kỳ ở thai FGR sớm, dựa trên 3 nhánh: thay đổi Doppler ống tĩnh mạch sớm (PI > BPV 95), thay đổi Doppler ống tĩnh mạch muộn (sóng a nằm ngay hoặc dưới đường căn bản – hay mất hoặc đảo ngược sóng a) và giảm dao động nội tại ngắn hạn trên cCTG (< 3,5 ms trước 29 tuần và < 4,0 ms giai đoạn sau). Ngoài ra, trong tất cả các nhánh này, hệ tiêu chuẩn an toàn được áp dụng chỉ định tuyệt đối mổ lấy thai, là nhịp giảm tự phát bất định hoặc dao động nội tại < 2,6 ms khi thai 26 0/7 tuần đến 28 6/7 tuần và < 3,0 ms khi thai 29 0/7 tuần – 31 6/7 tuần ở nhánh ống tĩnh mạch. Phác đồ khuyến nghị chấm dứt thai kỳ khi có đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn xảy ra sau 30 0/7 tuần hoặc mất sóng cuối tâm trương động mạch rốn khi thai sau 32 tuần. Tóm lại, nghiên cứu TRUFFLE cung cấp chứng cứ tiêu chuẩn “mạng lưới an toàn” về thời điểm chấm dứt thai kỳ dựa trên đánh giá Doppler ống tĩnh mạch kết hợp cCTG cải thiện kết cục dài hạn ở những trẻ sinh sống. Mạng lưới an toàn khoảng dao động nội tại cCTG đã được chủ ý định mức thấp của hai nhóm ngẫu nhiên. Hình 1 biểu thị quy trình khuyến nghị bởi nghiên cứu TRUFFLE trong theo dõi và quản lý thai FGR sớm⁶⁶. Dù kết quả thực tế của nghiên cứu TRUFFLE về tỷ lệ sinh sống không biến chứng thần kinh (82% số trẻ) tốt hơn mong đợi, tuổi thai lúc tham gia nghiên cứu và trọng lượng lúc sinh có liên quan mạnh mẽ với kết cục chu sinh bất lợi. Cần nhấn mạnh rằng các kết quả tương tự như nghiên cứu TRUFFLE chỉ có thể nhân rộng khi sử dụng cùng quy trình theo dõi và quyết định chấm dứt thai kỳ dựa trên kết hợp Doppler ống tĩnh mạch và cCTG.

Nếu không có hoặc không sử dụng cCTG, quyết định thời điểm chấm dứt thai kỳ nên dựa trên kết hợp các thông số

Doppler (chủ yếu là Doppler ống tĩnh mạch khi thai dưới 30 tuần) và CTG thông thường, hoặc BPP. Nếu có sự hiện diện của bất thường tự phát, có tính chất lặp lại là chỉ điểm của chấm dứt thai kỳ. Tuy nhiên, ki lý giải các phản ứng tim thai trên CTG thông thường cần tính tuổi thai và độ trưởng thành tương ứng. Tương tự, chỉ định mổ lấy thai tuyệt đối là các nguyên nhân từ mẹ (như tiền sản giật nặng, sản giật, hội chứng HELLP) hoặc các cấp cứu sản khoa như nhau bong non.

Xem xét mối liên quan giữa tình trạng suy bánh nhau và tình trạng thiếu máu/ oxy máu, mổ lấy thai chủ động được chỉ định ở hầu hết thai FGR khởi phát sớm. Quan trọng là chấm dứt thai kỳ chủ yếu do rối loạn huyết áp, có thể gây ảnh hưởng xấu đến mẹ và thai.



Hình 1: biểu đồ chú giải phác đồ khuyến nghị trong nghiên cứu TRUFFLE trong theo dõi và quản lý thai FGR chẩn đoán sớm. Tái tạo bởi Bilardo và cs.⁶⁶

Khuyến cáo:

- Thai FGR khởi phát sớm nên được quản lý và theo dõi tại cơ sở đầy đủ điều kiện, tính cả điều kiện sẵn sóc sơ sinh tốt nhất **(Điểm thực hành tốt)**
- Thai kỳ được theo dõi bởi sự phối hợp đa chuyên khoa bao gồm các chuyên gia y học mẹ - thai và sơ sinh **(Điểm thực hành tốt)**
- Khuyến cáo đánh giá bằng nhiều phương pháp bao gồm CTG và ĐM tử cung, ĐM não giữa và Doppler ống TM **(Mức khuyến cáo: A)**
- Nếu có CTG điện toán (cCTG: computerized cardiotocographic), yếu tố chính để đánh giá là dao động nội tại (STV) **(Mức khuyến cáo: A)**
- Lịch theo dõi tùy theo mức độ FGR và thay đổi Doppler ĐM tử cung **(Điểm thực hành tốt)**
- Chỉ định chấm dứt thai kỳ (CDTK) tùy thuộc vào đánh giá sinh trắc hoặc các chỉ định sản khoa, theo đó:
 - + Ở bất kỳ tuổi thai: có chỉ định sản khoa ở mẹ (ví dụ: TSG nặng, hội chứng HELLP) hoặc cần chấm dứt thai kỳ cấp cứu **(Điểm thực hành tốt)**
 - + Từ 24 0/7 tuần – 25 6/7: tùy theo cá thể
 - + ≥26 tuần : CDTK nếu có một trong các nguyên nhân sau
 - o Nhịp giảm liên tục, kéo dài **(Mức khuyến cáo: A)**
 - o Thay đổi trắc đồ sinh vật lý - BPP (≤ 4 điểm) **(Điểm thực hành tốt)**
 - + 26 0/7 – 28 6/7 tuần: CDTK nếu sóng a ống TM thấp hoặc ngay đường cơ bản hoặc STV < 2.6 ms **(Mức khuyến cáo: A)**
 - + 29 0/7 – 31 6/7 tuần: nếu sóng a ống TM thấp hoặc ngay đường cơ bản hoặc STV < 3.0 ms **(Mức khuyến cáo: A)**
 - + 32 0/7 – 33 6/7 tuần (cho phép sau 30 0/7 tuần): CDTK nếu đảo sóng tâm trương ĐM rốn hoặc STV < 3.5ms **(Điểm thực hành tốt)**
 - + ≥34 tuần (cho phép sau 32 0/7 tuần): CDTK khi mất hoặc đảo ngược sóng tâm trương ĐM rốn hoặc STV < 4.5 ms **(Điểm thực hành tốt)**
- Chỉ định corticosteroid nếu có kế hoạch CDTK trước 34 0/7 tuần **(Mức khuyến cáo: B)**
- Khuyến cáo MLT chủ động nếu có ít nhất một trong các yếu tố sau: STV cCTG bất thường, thay đổi Doppler ống TM, mất hoặc đảo ngược sóng tâm trương ĐM rốn, thay đổi BPP, chỉ định từ nguyên nhân ở mẹ **(Điểm thực hành tốt)**

Thai giới hạn tăng trưởng khởi phát muộn:

Sinh lý bệnh học thai FGR khởi phát muộn khác với FGR khởi phát sớm. FGR khởi phát muộn đặc trưng bởi tổn thương bán nhau nhẹ hơn và không điển hình và/hoặc thay đổi trong quá trình khuếch tán oxy và chất dinh dưỡng^{84,85}. Do đó, các thay đổi trong Doppler động mạch rốn và ống tĩnh mạch rất hiếm và khó xác định ở phần lớn các trường hợp hoặc khó dự đoán kết cục bất lợi⁴⁰. Một số nghiên cứu đã tìm ra mối liên quan giữa giãn mạch MCA (như giảm MCA-PI) hoặc sự thay đổi tỷ lệ của nó với UA-PI và kết cục chu sinh xấu hơn⁸⁶, bao gồm cả thai lưu³⁹, nguy cơ mổ lấy thai cao hơn⁸⁷⁻⁸⁹, và tăng nguy cơ phát triển thần kinh bất thường khi sinh⁹⁰ và sau 2 tuổi tuổi⁹¹. Cơ sở của việc sử dụng tỉ số MCA-PI và UA-PI (CPR và UCR) là do chúng có thể xác định những thay đổi nhỏ giữa tuần hoàn bán nhau và tuần hoàn não mà có thể không được đánh giá đúng mức chỉ bằng một chỉ số đơn lẻ. Hơn nữa, đã có khuyến nghị rằng đánh giá CPR có thể cải thiện dự đoán về kết quả chu sinh bất lợi ở những thai giới hạn tăng trưởng⁹²⁻⁹⁴.

Các bất thường sinh lý ở thai FGR muộn bao gồm thai đổi nhịp thở, giảm thể tích nước ối và mất phản ứng của nhịp tim thai khi có cử động trên CTG thông thường. Tuy nhiên, ở các thai FGR muộn, thay đổi BPP chỉ diễn ra một khoảng thời gian ngắn trước khi thai lưu, do đó, xác định khoảng thời gian theo dõi không giúp ích gì thêm.

Dù biểu hiện lâm sàng của FGR muộn nhẹ hơn so với FGR sớm nhưng nó vẫn liên quan đến các kết cục xấu của thai kỳ^{87,95}, và khả năng học tập sau này^{91,96,97}. Trong nghiên cứu TRUFFLE, nguy cơ chậm phát triển tâm thần vẫn còn ở thai sau 32 tuần, và kéo dài đến khi thai đủ tháng. Nguyên do có thể là sinh lý bệnh của FGR muộn vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ, điều này có thể làm việc xác định những trường hợp thai giới hạn tăng trưởng khi gần đủ tháng hạn chế hơn. Ngoài ra, những thai gần đủ tháng có vẻ giảm dung nạp với thiếu máu, hoặc giả do chuyển hóa cao hơn so

với những thai non tháng. Vì vậy, việc theo dõi thường xuyên những thai FGR muộn cũng nên thực hiện tương tự như thai FGR sớm.

Cách theo dõi

Hiện tại, MCA-PI và tỉ số với UA-PI là chỉ số quan trọng nhất trong đánh giá FGR muộn. Nếu UA-PI > BPV 95, đánh giá lại ít nhất mỗi 1-2 lần/ tuần. Kết quả một nghiên cứu hồi cứu lớn cho thấy, ở những thai FGR muộn sau 34 0/7 tuần³⁹, khoảng thời gian trung bình từ MCA-PI thấp đến khi thai lưu khoảng ≤ 5 tuần. Điều này cho thấy nếu không có chỉ định chấm dứt thai kỳ ngay lúc đó nên đánh giá Doppler 2 lần mỗi tuần. Ngoài ra, nghiên cứu tương tự cho thấy gần 90% trường hợp thai lưu trong vòng một tuần khi có dẫn mạch não và BPP bình thường, do vậy BPP có thể có giá trị thấp trong việc xác định tần suất theo dõi thai³⁹.

Thực tế, có một số quan ngại đặt ra về độ tin cậy của MCA-PI giữa những lần đánh giá, khi có sự thay đổi MCA-PI hay CRP hoặc UCR cần xác định trong vòng 24 giờ để tránh trường hợp dương tính giả, đặc biệt khi quyết định chấm dứt thai kỳ dựa trên kết quả này.

Liệu pháp hỗ trợ corticosteroid

Hiện nay chưa có sự thống nhất giữa các hướng dẫn về chỉ định corticosteroid dự phòng tuổi thai từ 34 – 36 tuần. Hầu hết các hướng dẫn về FGR đều khuyến cáo sử dụng corticosteroid nếu dự đoán sinh trước 34 0/7 tuần^{70,74}, tuy nhiên RCOG khuyến cáo sử dụng đến thai 35 6/7 tuần⁶⁷.

Thời điểm và phương pháp chấm dứt thai kỳ:

Hiện nay chưa có đồng thuận toàn cầu về thời điểm chấm dứt thai kỳ ở thai FGR muộn, nguyên do thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên can thiệp có kiểm soát dựa trên các chỉ số Doppler ở những thai kỳ này. Thực tế, hướng dẫn thực hành quản lý FGR muộn rất khác nhau giữa các quốc gia⁴³.

Thử nghiệm can thiệp ngẫu nhiên duy nhất về FGR khi thai đủ tháng hoặc gần đủ tháng là nghiên cứu Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term (DIGITAT)¹⁰². Nghiên cứu so sánh hiệu quả của khởi phát chuyển dạ với theo dõi không can thiệp ở đơn thai từ 36 tuần trở lên ở những thai nghi ngờ FGR. Nghiên cứu không đánh giá bất kỳ chỉ số Doppler nào và thông số duy nhất được ghi nhận là mất sóng cuối tâm trương động mạch rốn (có ở 14/650 trường hợp). Khởi phát chuyển dạ hay theo dõi không can thiệp đều không ảnh hưởng tỷ lệ kết cục bất lợi, phát triển tâm thần hay hành vi sau 2 năm, ngoài trừ những trẻ có trọng lượng khi sinh dưới BPV 2.3¹⁰³. Ngoài ra cũng không ảnh hưởng tỷ lệ sinh giúp hoặc mổ lấy thai. Ở nhóm khởi phát chuyển dạ, nhóm trẻ cần chăm sóc cấp trung nhiều hơn, tuy nhiên khi xét ở nhóm sinh sau 38 tuần thì tỷ lệ này giảm đi¹⁰⁴. Quan trọng là tỷ lệ trẻ sơ sinh có trọng lượng khi sinh thấp hơn BPV 3 cao hơn ở nhóm theo dõi không can thiệp, cũng giống như tỷ lệ thai phụ bị tiền sản giật. Dựa trên những ghi nhận này, có thể khởi phát chuyển dạ ở những thai theo dõi FGR muộn sau 38 tuần không tăng tỷ lệ sinh giúp hoặc mổ lấy thai, hoặc kết cục chu sinh sau 2 năm, có thể liên quan đến giảm tỷ lệ trẻ có trọng lượng lúc sinh cực thấp và diễn tiến đến tiền sản giật. Lưu ý, những thai có trọng lượng lúc sinh dưới BPV 3 có nguy cơ thia lưu cao nhất, xấp xỉ 1%¹², vì vậy không theo dõi quá 37 6/7 tuần, bất kể kết quả Doppler. Tất cả những trường hợp thai lưu trong nghiên cứu DIGITAT xảy ra ở những trường hợp thỏa tiêu chuẩn nhưng từ chối tham gia nghiên cứu (khoảng 1%). Yếu tố nổi bật này cho thấy tầm quan trọng của việc theo dõi và quyết định thời điểm chấm dứt thai kỳ ở những trường hợp FGR muộn.

Ở những thai kỳ FGR muộn và UA-PI lớn hơn BPV 95, quan điểm chuyên gia cho rằng nên cân nhắc chấm dứt thai kỳ khi thai hơn 36 0/7 tuần và không muộn hơn 37 6/7 tuần¹⁰⁵.

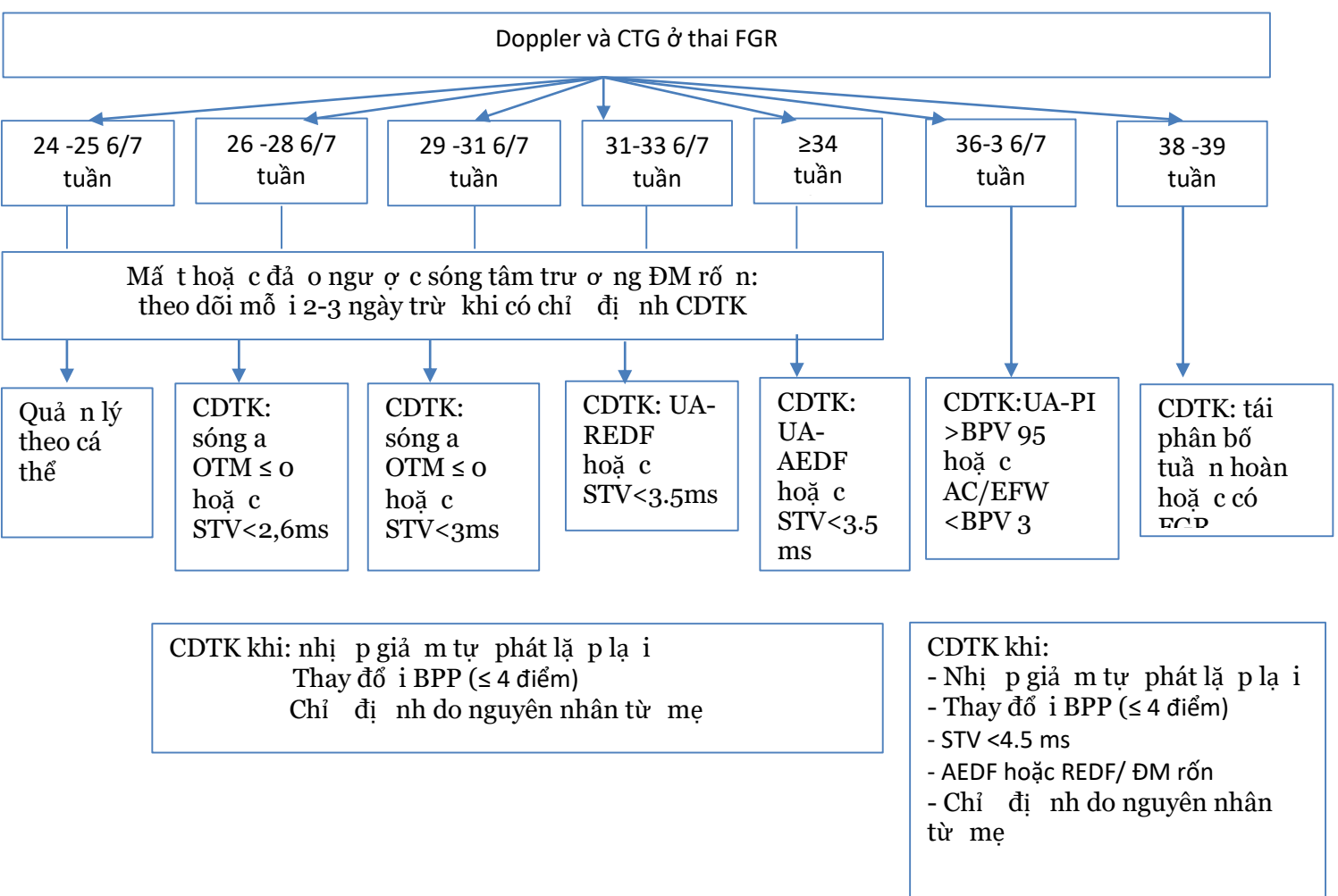
Hiện nay vẫn chưa có bằng chứng về ứng dụng của Doppler động mạch não trong việc xác định thời điểm chấm dứt thai kỳ, dù tái phân bố tuần hoàn não có liên quan đến kết cục bất lợi ngắn hạn lẫn dài hạn. Tuy nhiên, ở những thai FGR muộn và có dấu hiệu tái phân bố tuần hoàn não, cân nhắc chấm dứt thai kỳ quanh tuổi thai 38n0/7 tuần và không muộn hơn 38 6/7 tuần cũng hợp lý. Mỗi cơ sở có thể dựa trên nguồn lực và kinh nghiệm riêng để hướng đến quy trình theo dõi xác định.

Dựa trên tình huống lâm sàng (tiền sử sản khoa, cân nặng ước đoán của thai, tình trạng cổ tử cung) có thể khởi phát chuyển dạ, tuy nhiên không khuyến cáo trong trường hợp có bất thường trên Doppler động mạch rốn (ví dụ như mất hoặc đảo ngược sóng tâm trương)^{43,105}. Nên theo dõi tim thai liên tục trong suốt quá trình chuyển dạ. Hình 2 tóm lược phác đồ quản lý thai FGR dựa trên cCTG và Doppler.

Khuyến cáo

- Ở thai FGR khởi phát muộn, CDTK dựa trên đánh giá sinh trắc và chỉ định do mẹ, theo đó:

- + CDTK ở bất kỳ tuổi thai nào nếu có 1 trong các yếu tố:
 - o Nhịp giảm liên tục, kéo dài (**Điểm thực hành tốt**)
 - o Thay đổi BPP (≤ 4 điểm) (**Điểm thực hành tốt**)
 - o Chỉ định sản khoa ở mẹ (ví dụ: TSG nặng, hội chứng HELLP) hoặc cần chấm dứt thai kỳ cấp cứu (**Điểm thực hành tốt**)
 - o cCTG STV < 3.5 ms ở 32 0/7 – 33 6/7 tuần và < 4.5 ms ở tuổi thai ≥ 34 tuần (**Điểm thực hành tốt**)
 - o Mất hoặc đảo ngược sóng tâm trương ĐM rốn (**Điểm thực hành tốt**)
 - + 36 0/7 – 37 6/7 tuần: CDTK nếu PI ĐM tử cung $> BPV$ thứ 95 hoặc AC/EFW $< BPV$ thứ 3 (**Điểm thực hành tốt**)
 - + 38 0/7 – 39 0/7 tuần: CDTK nếu có bất kỳ bằng chứng nào của tái phân bố tuần hoàn não hoặc bất kỳ các đặc điểm nào của FGR (**Điểm thực hành tốt**)
- Nếu không có chống chỉ định, có thể khởi phát chuyển dạ (**Điểm thực hành tốt**)
- Trong quá trình chuyển dạ, khuyến cáo theo dõi tim thai liên tục (**Điểm thực hành tốt**)



Chú thích: OTM = ống tĩnh mạch; UA-REDF: đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn; UA-AEDF: mất sóng cuối tâm trương động mạch rốn; BPP: trắc đồ sinh vật lý – CDTK: chấm dứt thai kỳ; STV; dao động nội tại; CTG: biểu đồ tim thai

Hình 2 Lưu đồ khuyến cáo quản lý FGR dựa trên cCTG và Doppler

Thai nhỏ so với tuổi thai:

Thai nhỏ so với tuổi thai (SGA) là nhóm thai khỏe mạnh, thường gặp là những thai nhỏ nhưng cấu trúc và các chỉ số

Doppler hoàn toàn bình thường. Những trường hợp này nên áp dụng biểu đồ tăng trưởng điều chỉnh để giảm tỷ lệ chẩn đoán SGA. Tuy nhiên, cũng có bằng chứng cho thấy thai SGA có các chỉ số Doppler bình thường có thể tăng tốc độ trưởng thành bánh nhau, dấu hiệu của tưới máu kém, giảm vận tốc dòng tĩnh mạch rốn và tăng tỷ lệ mổ lấy thai do suy thai khi so với những trường hợp thai phù hợp tuổi thai. Những chứng cứ này đặt ra vấn đề có thể có một nhóm thai nhi tăng trưởng “ì ạch” do môi trường dinh dưỡng kém và không chẩn đoán được bằng các công cụ chẩn đoán sinh lý chuẩn. Cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để chứng minh giả thuyết này.

Cách theo dõi

Tại thời điểm chẩn đoán SGA, cần đánh giá các chỉ số Doppler (UA-PI, MCA-PI và tỷ lệ của chúng) và Doppler động mạch tử cung.

Trong trường hợp SGA muộn (sau 32 tuần), nên thực hiện Doppler động mạch tử cung tại thời điểm chẩn đoán, không cần thực hiện lại ở mỗi lần khám vì thường chỉ số này không thay đổi từ khi chẩn đoán cho đến lúc sinh¹¹⁴. Khuyến cáo đánh giá tăng trưởng thai mỗi 2 tuần¹¹⁵. SGA muộn có bất thường PI động mạch tử cung tại thời điểm chẩn đoán so với nhóm PI bình thường có khuynh hướng “*brain-sparing*” (bảo vệ não), chống chọi với thai FGR, và thường xảy ra ở giai đoạn thai lớn. Thai SGA muộn có Doppler động mạch tử cung bình thường cũng có thể diễn tiến “*brain-sparing*” sau 1-2 tuần dù tỷ lệ ít hơn nhóm có PI động mạch tử cung bình thường¹¹⁴.

Thời điểm và phương pháp chấm dứt thai kỳ

Các nghiên cứu đều cho thấy khởi phát chuyển dạ khi thai đủ tháng sẽ có lợi hơn so với theo dõi không can thiệp, làm giảm tỷ lệ tử vong chu sinh^{116,117}, không tăng tỷ lệ mổ lấy thai hoặc sinh giúp¹¹⁸⁻¹²⁰. Điều này đúng cả trong trường hợp con so lớn tuổi ≥ 35 tuổi^{116,118} lẫn trong dân số chung^{117,119,120}.

Xét về nguyên nhân chính của tử vong chu sinh ở thai đủ tháng là thai lưu và có một số trường hợp thai SGA có teher chậm tăng trưởng nhưng công cụ hiện có không thể xác định, nên cân nhắc chấm dứt thai kỳ khi thai 38 0/7 tuần trở lên và không nên quá 39 tuần, nhằm giảm nguy cơ giỚI hạn tăng trưởng nặng hoặc thai lưu ở thai xác định SGA. Khuyến cáo này dựa trên kết quả của nghiên cứu DIGITAT^{102,104}. Khởi phát chuyển dạ tùy thuộc tình huống lâm sàng và nên theo dõi tim thai liên tục trong quá trình chuyển dạ.

Khuyến cáo

- Chẩn đoán và theo dõi SGA cần đánh giá Doppler (**Điểm thực hành tốt**)
- Trong trường hợp SGA muộn: đánh giá tăng trưởng thai mỗi 2 tuần và đánh giá PI ĐM tử cung, PI ĐM não giữa, CPR và UCR (tỉ số rốn-não) mỗi tuần (**Điểm thực hành tốt**)
- Khi chẩn đoán SGA nên có kế hoạch CDTK từ 38 0/7 tuần và không quá 39 0/7 tuần (**Mức khuyến cáo: A**)
- Theo dõi tim thai liên tục trong suốt quá trình chuyển dạ (**Điểm thực hành tốt**)

Các vấn đề còn bỏ ngõ và cần nghiên cứu thêm

Đồng thuận Delphi về tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng vì đưa ra định nghĩa thống nhất về thai FGR khởi phát sớm và muộn. Tuy nhiên, khi thai có AC hoặc EFW dưới BPV 10 (gọi là SGA) có các chỉ số Doppler động mạch rốn và não bình thường có thể giới hạn tăng trưởng như các nghiên cứu mới đây ghi nhận hiện vẫn chưa rõ ràng^{110, 121}. Vấn đề này cần được khảo sát thêm. Có giả thuyết đặt ra ngay trước khi có dấu hiệu thiếu máu sẽ có pha “*tiền lâm sàng*” khi thai bắt đầu giảm chuyển hóa đáp ứng tình trạng thiếu oxy và thiếu dưỡng. Có vài giả thuyết về sinh lý bệnh học của sự suy giảm tăng trưởng bào thai, ví dụ như tưới máu tử cung không đủ do khả năng đáp ứng thay đổi quá mức huyết động ở mẹ, hoặc nhau không nhau thai không đáp ứng được nhu cầu tăng dần của thai, hoặc bánh nhau trưởng thành sớm do stress oxy hóa. Cũng có thể thay đổi Doppler động mạch rốn và các dấu hiệu tái phân bố tuần hoàn não không đủ thể hiện sự mất cân bằng cung – cầu giữa thai và mẹ trước khi xảy ra thiếu máu. Về phương diện này cần tìm ra nhiều yếu tố chỉ điểm phân nhóm SGA tăng nguy cơ kết cục bất lợi chu sinh và dài hạn. Các công cụ sinh lý và sinh hóa mới, chẳng hạn như các phương pháp cải tiến đánh giá tăng hay giảm nhịp tim thai¹²², đánh giá huyết động học của mẹ¹¹³,

đánh giá dung tích máu cuống rốn^{85,112,123}, hoặc thậm chí đánh giá máu động mạch tử cung^{124,125}, có thể giúp phân biệt các khía cạnh khác nhau của SGA và FGR.

Việc phát hiện tỉ lệ sFlt-1/PlGF có thể dự đoán tiền sản giật trong thời gian ngắn sắp tới mở ra khả năng các dấu chỉ protein nhau thai có thể là xét nghiệm sàng lọc giúp phân biệt thai SGA khỏe mạnh và thai FGR qua trung gian bánh nhau, thai có nguy cơ lưu hoặc các biến chứng liên quan đến ngạt. Những thai phụ rối loạn tăng huyết áp, tỉ lệ sFlt-1/PlGF có khả năng phân biệt những trường hợp tiền sản giật kèm SGA với những tiền sản giật nhưng thai phát triển đúng tuổi thai¹²⁶.

Thai FGR sớm có liên quan đến sinh non và cần dự phòng thai lưu. Ngay khi chẩn đoán cần ngăn đến diễn biến này. Đã có vài nhóm nghiên cứu (STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) đánh giá vai trò của sildenafil, chất ức chế phosphodiesterase Type- 5, trong việc cải thiện kết cục của thai FGR sớm. Tác dụng giãn mạch trên các mạch máu tử cung được tin rằng có thể cải thiện sự phát triển của bào thai trong tử cung. Thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng với giả dược tại Vương quốc Anh cho thấy sử dụng sildenafil liều 25 mg ba lần mỗi ngày (n = 70) so với giả dược (n = 65) không kéo dài thai kỳ hoặc cải thiện kết cục ở thai FGR khởi phát sớm được chẩn đoán từ 22 0/7 và 29 6/7 tuần¹²⁷. Nghiên cứu tương tự tại New Zealand và Úc, bao gồm 122 ca FGR sớm cho thấy mẹ sử dụng sildenafil không có tác động đến tốc độ tăng trưởng thai. Cần lưu ý tính an toàn của sildenafil trong thai kỳ do tăng số trường hợp tử vong sơ sinh do tăng áp phổi như kết quả một nghiên cứu Netherlands, và khuyến cáo hiện tại là không sử dụng sildenafil trong trường hợp FGR sớm khi chưa có những nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có chất lượng cao.

Một số phương pháp tiếp cận mới đang được nghiên cứu nhằm cải thiện kết cục của các trường hợp FGR khởi phát sớm. Nhóm EVERREST (doEs Vascular endothelial growth factor gene therapy safEly impRove outcome inseveRe Early-onset fetal growth reSTRiction?) đang có kế hoạch thực hiện một nghiên cứu nhằm mở nhóm chứng ở những thai kỳ FGR sớm, đánh giá hiệu quả của liệu pháp tiêm yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu tại chỗ nhằm cải thiện tăng trưởng thai nhi. Do trở kháng mạch máu mẹ cao, cung lượng tim thấp là những đặc điểm của thai FGR sớm nên đề xuất sử dụng các chất giãn mạch và tăng thể tích tuần hoàn giúp kéo dài thai kỳ và cải thiện tăng trưởng thai. Các phương pháp điều trị ở thai phụ tăng huyết áp làm giảm cung lượng tim, chẳng hạn chặn beta, có thể liên quan đến kết cục xấu của thai kỳ và thai lưu, nên thận trọng khi sử dụng.

Bên cạnh nhu cầu áp dụng đồng nhất các chỉ số Doppler, ngưỡng và khoảng tham chiếu, vấn đề liên quan đến giá trị lâm sàng trong theo dõi và xác định khoảng thời gian chấm dứt thai kỳ ở thai FGR được chẩn đoán sau 32 tuần vẫn chưa được giải đáp. Bằng chứng về mối tương quan giữa tái phân bố tuần hoàn não và kết cục bất lợi của thai chủ yếu chỉ dựa trên kết quả của các nghiên cứu mô tả và hồi cứu, trong đó việc sử dụng các chỉ số Doppler có thể ảnh hưởng đến quản lý và kết cục thai kỳ, do đó có thể gây nhiễu. Hiện nay vẫn chưa có các nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên về ứng dụng của các thông số Doppler trong xác định thời điểm chấm dứt thai kỳ. Do đó, vấn đề nghiên cứu chính là kiểu chấm dứt thai kỳ sớm ở thai FGR muộn và có dấu hiệu tái phân bố tuần hoàn não thì có lợi (vì mang thai ra khỏi môi trường thiếu oxy) hay có hại (vì sinh non). Dạng nghiên cứu này cần đánh giá tỷ lệ bệnh và tử vong chu sinh, cũng như các vấn đề phát triển tâm thần dài hạn. Ngoài ra, đối với thai FGR muộn, phương án theo dõi nào cũng như chỉ số Doppler nào là tốt nhất cũng như ngưỡng giá trị của các chỉ số này đến nay vẫn chưa xác định rõ. Các câu hỏi quan trọng này sẽ được trả lời bằng các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng đang được tiến hành.

KẾT LUẬN:

Chẩn đoán sớm, theo dõi chặt chẽ và chấm dứt thai kỳ đúng thời điểm ở thai FGR là các vấn đề quan trọng cho kết cục ngắn hạn lẫn dài hạn. Chẩn đoán FGR không hề đơn giản, vì nhiều nguyên do. Thứ nhất, đánh giá sinh trắc và kích cỡ thai nhi đơn độc không đủ để đánh giá tăng trưởng thai, ngoại trừ trường hợp thai thai cực kỳ nhỏ. Do vậy, sử dụng các công cụ sinh lý hỗ trợ kết hợp là điều cần thiết trong chẩn đoán FGR. Thứ nhì, có hai dạng FGR khác biệt nhau nhiều mặt. Những hiểu biết về đặc điểm lâm sàng cũng như diễn tiến của FGR khởi phát sớm và muộn rất quan trọng trong quản lý (từ chẩn đoán cho đến khi sinh). Hiện tại, tiêu chuẩn được chấp nhận nhất trong định nghĩa thai FGR sớm và muộn là từ đồng thuận Delphi.

Khi thiết lập chẩn đoán FGR, cần đánh giá đa diện (bao gồm Doppler, cCTG và BPP), khuyến cáo tùy tình hình địa phương. Thai FGR liên quan đến sự xâm nhập nguyên bào nuôi bất thường và dẫn đến suy chức năng bánh nhau. Nguy cơ kết cục bất lợi, tỷ lệ bệnh và tử vong chu sinh cũng như kết cục bất lợi dài hạn rất cao ở những thai kỳ này, phụ thuộc chủ yếu vào cả mức độ giới hạn tăng trưởng và sinh non. Chính vì lý do này, các thai kỳ FGR nên được theo dõi ở cơ sở đủ điều kiện có phối hợp đa chuyên khoa. Tuy thai FGR sớm là tình trạng báo động, nhưng các dấu hiệu bay đổi trên Doppler đã được nhận biết khá tốt và các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng cung cấp khá đủ bằng chứng về thời điểm chấm dứt thai kỳ.

Thai FGR muộn có biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn so với FGR sớm, và vì vậy, dù không liên quan đến sinh non nhưng vẫn có thể liên quan đến tăng tỷ lệ bệnh tật. Đánh giá Doppler MCA-PI và tỉ số giữa nó với UA-PI quan

trọng nhất trong FGR muộn. Tuy nhiên hiện nay vẫn chưa có chứng cứ rõ ràng về việc quyết định chấm dứt thai kỳ dựa trên dấu hiệu tái phân bố tuần hoàn trên Doppler có lợi hay có hại xét cả mặt ngắn hạn, dài hạn, hoặc tuổi thai nào là hợp lý nhất để chấm dứt thai kỳ.

Tóm lại, chẩn đoán và quản lý thai FGR hiện vẫn còn nhiều vấn đề và nhiều thách thức. Thực tế, cũng có bằng chứng cho thấy ngay cả những thai SGA có Doppler bình thường cũng có thể là thai giới hạn tăng trưởng ở mức độ nào đó nhưng không thể xác định bằng các phương tiện sinh lý hiện có. Các kỹ thuật và công cụ mới có thể giúp ích cho chẩn đoán phân biệt SGA và FGR, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng về quản lý thai kỳ đang tiến hành hy vọng sẽ cung cấp các chứng cứ tốt hơn về các vấn đề hiện còn bỏ ngõ. Việc xác định các phương pháp điều trị can thiệp có khả thi không vẫn còn là một thách thức thật sự.

GUIDELINE AUTHORS

Hướng dẫn này được thực hiện bởi các tác giả sau, và được xét duyệt bởi Hội đồng chuẩn mực lâm sàng của Hội siêu âm Sản phụ khoa thế giới (ISUOG).

C. C. Lees, Centre for Fetal Care, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; and Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, London, UK; and Department of Development & Regeneration, KU Leuven, Leuven, Belgium

T. Stampalija, Unit of Fetal Medicine and Prenatal Diagnosis, Institute for Maternal and Child Health, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy; and Department of Medical, Surgical and Health Science, University of Trieste, Trieste, Italy

A. A. Baschat, Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Departments of Gynecology & Obstetrics and Pediatric Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Clinical Sciences, Monash University, Victoria, Australia

E. Ferrazzi, Department of Woman, Child and Neonate, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; and Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

F. Figueras, Fetal Medicine Research Center, BCNatal Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu), Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

J. Kingdom, Placenta Program, Maternal-Fetal Medicine Division, Department of Obstetrics & Gynaecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

L. C. Poon, Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR

L. J. Salomon, Obstétrique et Plateforme LUMIERE, Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP) et Université Paris, Paris, France

J. Unterscheider, Department of Maternal Fetal Medicine, Royal Women's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia.

TRÍCH DẪN

Cách trích dẫn hướng dẫn này: 'Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 298–312.'

NGƯỜI DỊCH

Biên dịch: Bs. Lê Tiểu My.

Hiệu đính: Bs. Nguyễn Hoàng Long, Bs. Hà Tố Nguyên

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016; **594**: 807–823.
2. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2014; **54**: 354–359.
3. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1802–1809.
4. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GC, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Ravaldi C, Vannacci A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AE, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL, Lancet Ending Preventable Stillbirths study group; Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; **387**: 691–702.
5. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **55**: 621–628.
6. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorgiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 715–723.
7. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 602–606.
8. Bligh LN, Flatley CJ, Kumar S. Reduced growth velocity at term is associated with adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; **240**: 125–129.
9. Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 303–310.
10. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 460–464.
11. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; **386**: 2089–2097.
12. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GC. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; **124**: 274–283.
13. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 162–167.
14. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1234–1238.
15. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; **346**: f108.
16. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 333–339.
17. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Sattar N, Lawlor DA, Nelson SM. Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term Singleton Pregnancies in Scotland. *PLoS Med* 2017; **14**: e1002228.
18. Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; **6**: 307–312.
19. Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, Romero R. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**: S656–678.
20. MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, Walker SP. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses

born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017; **15**: 164.

21. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol* 2017; **34**: 451–457.
22. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009; **30**: 473–482.
23. Richardson BS, Bocking AD. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998; **119**: 717–723.
24. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 143–149.
25. Ferrazzi E, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; **98**: 823–829.
26. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 755–763.
27. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 750–756.
28. Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **170**: 1672–1676.
29. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; **49**: 53–65.
30. Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development. *Placenta* 2019; **84**: 28–31.
31. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; **15**: 191.
32. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GC, Kingdom JC. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 274–282.
33. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedel M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; **374**: 13–22.
34. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFlt1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; **2**: 569–581.
35. Griffin M, Seed PT, Webster L, Myers J, MacKillop L, Simpson N, Anumba D, Khalil A, Denbow M, Sau A, Hinshaw K, von Dadelszen P, Benton S, Girling J, Redman CW, Chappell LC, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis-fundus height. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 182–190.
36. Kwiatkowski S, Bednarek-Jedrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, Rzepka R, Chudecka-Glaz A, Dolegowska B, Torbe' A. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens* 2018; **14**: 79–85.
37. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gámez-Montes E, Villalain C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 631–638.
38. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PIGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy* 2019; **38**: 32–40.
39. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 669.e1–10.
40. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 99–105.
41. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 117–128.
42. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 655–659.
43. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**: S855–868.
44. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, Obican SG, Rodriguez A, Stout M, Odibo AO. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 61–66.
45. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 233–239.
46. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorgiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 454–464.
47. Ruiz-Martinez S, Papageorgiou AT, Staines-Urias E, Villar J, Gonzalez De Agüero R, Oros D. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 166–172.
48. Stampalija T, Ghi T, Rosolen V, Rizzo G, Ferrazzi EM, Prefumo F, Dall'Asta A, Quadrifoglio M, Todros T, Frusca T; on behalf of SIEOG working group on fetal biometric charts. Current use and performance of the different fetal growth charts in the Italian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.059.
49. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 313–322.
50. Hecher K, Spornol R, Stettner H, Szalay S. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; **2**: 266–271.
51. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorgiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 430–441.
52. Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C; TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; **216**: 521.e1–13.
53. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011; **39**: 641–652.
54. Egor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006; **113**: 580–589.
55. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 253–261.
56. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 140–146.
57. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 564–570.
58. Baschat AA, Kush M, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Turan OM. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 66–72.
59. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 571–577.
60. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 1240–1245.
61. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**: S818–828.
62. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; **123**: 1083–1096.
63. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; **99**: 978–992.
64. Torrance HL, Bloemen MC, Mulder EJ, Nikkels PG, Derks JB, de Vries LS, Visser GH. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 171–177.
65. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsäl K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics* 2011; **127**: e874–882.
66. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorgiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 285–290.
67. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). 2013. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
68. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 400–408.
69. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; **393**: 1807–1818.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2019; **133**: e97–109.

71. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; **34**: 17–28.
72. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive. Guideline No 28. Fetal growth restriction - recognition, diagnosis & management. 2017. <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>
73. Vaysière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grange G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsat-saris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; **193**: 10–18.
74. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infants after 34 weeks' gestation. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network; 2014.
75. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; **96**: 395–409.
76. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 296–304.
77. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020. DOI: 10.1111/1471-0528.16238.
78. Antenatal Magnesium Sulfate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child. Adelaide: University of Adelaide, Australia 2010. <https://cdn.auckland.ac.nz/assets/liggins/docs/Antenatal%20magnesium%20sulphate%20prior%20to%20preterm%20birth%20for%20neuroprotection%20of%20the%20fetus,%20infant%20&%20child,%20National%20clinical%20practice%20guidelines.pdf>
79. Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC, McDonald SD, Barrett JF, Synnes AR, Monterrosa L, Shah PS; Canadian Neonatal Network; Canadian Neonatal Follow-up Network; Canadian Preterm Birth Network Investigators. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 606.e1–8.
80. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; **110**: 27–32.
81. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 513–520.
82. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**: 34.e1–9.
83. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schleichach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; **385**: 2162–2172.
84. Parra-Saavedra M, Croveto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Parra G, Gratacos E, Figueras F. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta* 2013; **34**: 1136–1141.
85. Parra-Saavedra M, Croveto F, Triunfo S, Savchev S, Parra G, Sanz M, Gratacos E, Figueras F. Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 189–195.
86. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhida A, Pickles T, Bilardo CM, Gordijn SJ, Gyselaers W, Valensise H, Hecher K, Sande RK, Lindgren P, Bergman E, Arabin B, Brezinka C, Wee L, Ganzevoort W, Richter J, Berger A, Brodzki J, Derks J, Mecacci F, Maruotti GM, Myklistad K, Lobmaier SM, Prefumo F, Klaritsch P, Calda P, Ebbing C, Frusca T, Raio L, Visser GHA, Krofta L, Cetin I, Ferrazzi E, Cesari E, Wolf H, Lees CC; on behalf of the TRUFFLE-2 Group. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 173–181.
87. Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 618–626.
88. Severi FM, Bocchi C, Visentini A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 225–228.
89. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**: 209–212.
90. Oros D, Figueras F, Cruz-Martínez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 456–461.
91. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 894–899.
92. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005; **24**: 1223–1228.
93. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Meriardi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; **79**: 416–420.
94. Habek D, Salhić A, Jugović D, Herman R. Doppler cerebro-umbilical ratio and fetal biophysical profile in the assessment of periparturial cardiotocography in growth-retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2007; **22**: 452–456.
95. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martínez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **39**: 299–303.
96. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG* 2015; **122**: 1062–1072.
97. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhida A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 267–275.
98. Van Wassenaer-Leemhuis AG, Marlow N, Lees C, Wolf H; TRUFFLE investigators. The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe). *BJOG* 2017; **124**: 1072–1078.
99. Caradeux J, Martínez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; **220**: 449–459.e19.
100. Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **170**: 206–214.
101. Figueras F, Fernandez S, Eixarch E, Gomez O, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Middle cerebral artery pulsatility index: reliability at different sampling sites. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 809–813.
102. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; **341**: c7087.
103. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, Spaanderman ME, Becker JH, Kwee A, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Roumen FJ, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 406.e1–7.
104. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderman ME, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Rijken M, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 344.e1–7.
105. Savchev S, Figueras F, Gratacos E. Survey on the current trends in managing intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 129–135.
106. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 398–404.
107. Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; **25**: 138–144.
108. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 5–15.
109. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 28.e1–8.
110. Paules C, Dantas AP, Miranda J, Croveto F, Eixarch E, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Casu G, Rovira C, Nadal A, Crispi F, Gratacos E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 615–622.
111. Parra-Saavedra M, Simeone S, Triunfo S, Croveto F, Botet F, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 149–155.
112. Zhu MY, Milligan N, Keating S, Windrim R, Keunen J, Thakur V, Ohman A, Portnoy S, Sled JG, Kelly E, Yoo SJ, Gross-Wortmann L, Jaeggi E, Macgowan CK, Kingdom JC, Seed M. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 367.e1–17.
113. Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 507–514.
114. Cruz-Martínez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the

- prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 273–278.
115. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 81–86.
116. Knight HE, Cromwell DA, Guroi-Urganci I, Harron K, van der Meulen JH, Smith GCS. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS Med* 2017; **14**: e1002425.
117. Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, Ford I, Chalmers J, Norman JE. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ* 2012; **344**: e2838.
118. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Wildsmith C, Bradshaw L, Smith GC, Thornton JG; 35/39 Trial Group. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; **374**: 813–822.
119. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, Hill K, Thom EA, El-Sayed YY, Perez-Delboy A, Rouse DJ, Saade GR, Boggess KA, Chauhan SP, Iams JD, Chien EK, Casey BM, Gibbs RS, Srinivas SK, Swamy GK, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med* 2018; **379**: 513–523.
120. Cheng YW, Kaimal AJ, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 502.e1–8.
121. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijmens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 121.e1–9.
122. Stampalija T, Casati D, Monasta L, Sassi R, Rivolta MW, Muggiasca ML, Bauer A, Ferrazzi E. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG* 2016; **123**: 1947–1954.
123. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**: 834–838.
124. Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, Boito S, Pennati G, Galan HL. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 2011; **32**: 487–492.
125. Spencer R, Ambler G, Brodzki J, Diemert A, Figueras F, Gratacos E, Hansson SR, Hecher K, Huertas-Ceballos A, Marlow N, Marsal K, Morsing E, Peebles D, Rossi C, Sebire NJ, Timms JF, David AL; EVERREST Consortium. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; **17**: 43.
126. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 992–1005.
127. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, Baker PN, Johnstone ED, Khalil A, von Dadelszen P, Papageorgiou AT, Alfirevic Z; STRIDER group. Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; **2**: 93–102.
128. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Gardener G, Unterscheider J, Sekar R, Dickinson JE, Muller P, Reid RA, Watson D, Welsh A, Marlow J, Walker SP, Hyett J, Morris J, Stone PR, Baker PN. STRIDER NZAus: a multicentre randomised controlled trial of sildenafil therapy in early-onset fetal growth restriction. *BJOG* 2019; **126**: 997–1006.
129. Groom KM, Ganzevoort W, Alfirevic Z, Lim K, Papageorgiou AT; STRIDER Consortium. Clinicians should stop prescribing sildenafil for fetal growth restriction (FGR): comment from the STRIDER Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 295–296.
130. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Giorgi G, Verallo P, Galante A, Arduini D. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 55–64.

PHỤ LỤC 1 Các mức khuyến cáo sử dụng trong hướng dẫn

Phân loại các mức khuyến cáo

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case– control or cohort studies or high-quality case– control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case– control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2–	Case– control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Grades of recommendation

A	'At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and directly applicable to the target population; or systematic review of randomized controlled trials or body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
D	Evidence of level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
Good practice	Recommended best practice based on clinical experience of the Guideline Development Group point

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:



Table S1 Most relevant studies reporting reference ranges for fetal middle cerebral artery (MCA), cerebroplacental ratio (CPR) and umbilicocerebral ratio (UCR). Adapted from Ruiz-Martinez *et al.*⁴⁷