

TỔNG QUAN VỀ XỬ TRÍ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG TRONG TỬ CUNG

Phạm Minh Sơn^{1,3}, Nguyễn Vũ Quốc Huy², Trần Đình Vinh³

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

(2) Trường Đại học Y Dược Huế; (3) Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng

Tóm tắt

Thai nhỏ so tuổi thai (SGA) và thai chậm tăng trưởng (FGR) khó định nghĩa chính xác. Nếu thai kỳ có các yếu tố gây ra suy chức năng bánh nhau dẫn đến bệnh lý này, thai nhi không thể đạt tới khả năng tăng trưởng bình thường. FGR có nguy cơ mắc bệnh và chết ở giai đoạn chu sinh cũng như những kết cục bất lợi về sau, như chậm phát triển và khả năng nhận thức kém của hệ thần kinh, các bệnh lý tim mạch – nội tiết ở tuổi trưởng thành. Hiện nay chưa có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán SGA/FGR. Nghiên cứu này có hai mục tiêu: trước hết là tóm tắt những vấn đề đồng thuận cũng như còn tranh luận giữa các hướng dẫn quốc gia về SGA/FGR mới được công bố gần đây và nhấn mạnh các bằng chứng y học đã được đưa vào các hướng dẫn đó, phần còn lại tóm lược một số can thiệp đang được phát triển hoặc ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng nhằm cải thiện tăng trưởng thai nhi do suy bánh nhau.

Từ khóa: Thai chậm tăng trưởng, tử cung

Summary

INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION - A REVIEW ARTICLE

Phạm Minh Sơn^{1,3}, Nguyễn Vũ Quốc Huy², Trần Đình Vinh³

(1) PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy; (3) Danang Hospital for Women and Children

Small for gestational age (SGA) and fetal growth restriction (FGR) is difficult to define exactly. In this pregnancy condition, the fetus does not reach its biological growth potential as a consequence of impaired placental function, which may be because of a variety of factors. Fetuses with FGR are at risk for perinatal morbidity and mortality, and poor long-term health outcomes, such as impaired neurological and cognitive development, and cardiovascular and endocrine diseases in adulthood. At present no gold standard for the diagnosis of SGA/FGR exists. The first aim of this review is to: summarize areas of consensus and controversy between recently published national guidelines on small for gestational age or fetal growth restriction; highlight any recent evidence that should be incorporated into existing guidelines. Another aim to summary a number of interventions which are being developed or coming through to clinical trial in an attempt to improve fetal growth in placental insufficiency.

Key words: fetal growth restriction (FGR), Small for gestational age (SGA)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai nhỏ so tuổi thai (SGA) thường được định nghĩa cho những trẻ mới sinh ra có cân nặng dưới bách phân vị thứ 10 theo tuổi thai. Thai chậm tăng trưởng (FGR) trong tử cung thông thường được sử dụng để định nghĩa sự tăng trưởng bất thường về mặt sinh trắc học thai nhi do suy bánh nhau [1]. FGR có sự chồng lấp đáng kể với SGA về mặt tỷ lệ nhưng rất khó xác định trên lâm sàng [2-4]. Trẻ sinh ra nhưng bị SGA chiếm tỷ lệ 28-45% những trường hợp trẻ chết non mà không có dị tật bẩm sinh [5]. Hơn nữa, trẻ em nguồn gốc SGA có tỷ lệ cao hơn về chậm phát triển trí tuệ, béo phì, cũng như mắc các

bệnh lý về chuyển hóa [6]. Chăm sóc tiền sản trong giai đoạn hiện nay cho những thai kỳ SGA/FGR vẫn còn là một thách thức trong sản khoa. Bệnh lý này nếu được chẩn đoán sớm sẽ được theo dõi sát và chọn lựa thời điểm sinh đúng lúc, giúp giảm được 4-5 lần tỷ lệ trẻ sinh ra bị chết hoặc mắc các bệnh lý nặng [7]. Trên bình diện khu vực và quốc tế, sự tiếp cận về chẩn đoán và quản lý SGA/FGR vẫn còn những khác biệt đáng kể [8]. Nghiên cứu này có hai mục tiêu: mục tiêu đầu tiên là tóm tắt những vấn đề đồng thuận cũng như còn tranh luận giữa các hướng dẫn quốc gia về SGA/FGR mới được công bố gần đây và nhấn mạnh các bằng chứng y học đã được

- Địa chỉ liên hệ: Phạm Minh Sơn, email: sonphaminh@gmail.com

- Ngày nhận bài: 22/10/2018; Ngày đồng ý đăng: 8/11/2018, Ngày xuất bản: 17/11/2018

DOI: 10.34071/jmp.2018.6.25

đưa vào các hướng dẫn đó, mục tiêu thứ hai tóm lược một số can thiệp đang được phát triển hoặc ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng nhằm cải thiện tăng trưởng thai nhi do suy bánh nhau.

2. PHƯƠNG PHÁP VÀ TÀI LIỆU NGHIÊN CỨU

Những tài liệu liên quan đến tổng quan này mới được công bố trong những năm gần đây. Tìm kiếm qua MEDLINE bằng các thuật ngữ: “fetal growth retardation”, “fetal growth restriction”, “small for gestational age”, “clinical practice guideline”, đã tìm thấy có bốn hướng dẫn quốc gia có tính xác hợp. Tìm kiếm bằng Google cho hướng dẫn quốc gia về chẩn đoán cho SGA/FGR đã xác định thêm ba hướng dẫn. Tổng quan này cũng đã kết hợp với “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa” của Việt Nam. Không có tài liệu nào có tính xác hợp với nghiên cứu này trên trang web International Guideline Library. Tìm kiếm thử nghiệm lâm sàng điều trị FGR thông qua các website: www.clinicaltrials.gov; www.anzctr.org.au; www.clinicaltrialsregister.eu

Các bảng tóm tắt được tạo ra bằng sự kết hợp các thông tin từ các hướng dẫn quốc gia. Với các thử nghiệm lâm sàng điều trị FGR, bảng tóm tắt dựa trên các thông số cơ bản kèm theo những bàn luận tóm lược về phương pháp được nhiều thử nghiệm sử dụng.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Thông tin chung của các hướng dẫn quốc gia

Các hướng dẫn quốc gia (HDQG) từ 7 nước đã

được tìm kiếm sẽ được phân tích. Các hướng dẫn này được xuất phát từ các quốc gia và cơ quan, tổ chức chịu trách nhiệm ban hành như sau: Mỹ (ACOG - American Congress of Obstetricians and Gynecologists [9] và SMFM - Society for Maternal-Fetal Medicine [10]), Anh (RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynecologists [11]), Canada (SOGC - Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada [12]), New Zealand (NZMFMN - New Zealand Maternal Fetal Medicine Network [13]), Ireland (Institute of Obstetricians and Gynecologists RCPI of HSE – Institute of Obstetricians and Gynecologists Royal College of Physicians of Ireland and Health Service Executive [14]), Pháp (CNGOF - French College of Gynecologists and Obstetricians [15]), Việt Nam (Bộ y tế, [16]).

3.2. Định nghĩa, sàng lọc và dự phòng thai kỳ SGA/FGR

Có một sự đồng thuận lớn về định nghĩa SGA và FGR bởi cân nặng lúc sinh ra hoặc cân nặng thai nhi ước tính (EFW) dưới bách phân vị (BPV) 10, và thêm thông số để khẳng định sự hạn chế tăng trưởng thai nhi là do bệnh lý. Tuy nhiên có 4 trong 7 HDQG đã khuyến cáo sử dụng EFW tùy biến và 3 hướng dẫn còn lại sử dụng EFW theo bảng tham khảo cho dân số.

Một số bằng chứng khác như bất thường Doppler ở các mạch máu được thám sát hoặc EFW dưới BPV 3 được sử dụng để định nghĩa FGR mức độ nặng [11,13-15]. Tất cả các hướng dẫn đều nhấn mạnh đến tầm quan trọng của việc đánh giá chính xác tuổi thai.

Bảng 1. Định nghĩa, sàng lọc, và dự phòng cho thai kỳ SGA/FGR

Quốc gia	Anh	New Zealand	Canada	Ireland	Mỹ	Pháp	Việt Nam
Định nghĩa SGA	BW < BPV 10 tùy biến	EFW hoặc BW < BPV 10 tùy biến	EFW < BPV 10 quần thể	EFW < BPV 10 tùy biến	BW < BPV 10 quần thể	EFW hoặc BW < BPV 10 quần thể	Không ghi rõ, chỉ định nghĩa thai nhẹ cân
Định nghĩa FGR bằng siêu âm	EFW < BPV 10 tùy biến hoặc AC ≤ BPV 10 quần thể	EFW < BPV 10 tùy biến hoặc AC ≤ BPV 5 quần thể	EFW hoặc AC < BPV 10 quần thể	EFW < BPV 10 tùy biến	EFW < BPV 10 quần thể	EFW < BPV 10 tùy biến	EFW < BPV3; BPV 5; BPV 10 quần thể

Định nghĩa nguy cơ cao FGR/IUGR	EFW < PBV 3	EFW < PBV 3, bất thường Doppler của AU, UA, MCA hoặc CPR	Không ghi rõ	EFW < BPV 3, bất thường Doppler UA, thiếu ối hoặc giảm khoảng tăng trưởng	Không ghi rõ	Giảm hoặc ngừng tăng trưởng có thể kết hợp hoặc không có bất thường Doppler UA hoặc MCA, thiếu ối	Không đề cập
Các chỉ dấu sinh học giai đoạn sớm của thai kỳ	PAPP-A < 0,415 MoM	PAPP-A < 0,2 MoM	Có từ hai thông số sàng lọc thể lệch bội bất thường	PAPP-A < 0,4 MoM	Không có bằng chứng để cải thiện kết cục thai kỳ	Không nói đến	Không nói đến
DUA cho phụ nữ có nguy cơ cao	Lúc thai 20 tuần nếu có từ 3 yếu tố nguy cơ phụ	Lúc thai 20-24 tuần ở phụ nữ có nguy cơ cao	Lúc 19-23 tuần ở phụ nữ có các yếu tố nguy cơ	Không khuyến cáo	Không có bằng chứng để cải thiện kết cục thai kỳ	Không nói đến	Không nói đến
Dự phòng: Aspirin liều thấp	Liều thấp < 16 tuần ở phụ nữ có các nguy cơ TSG	Liều 100mg/ ngày trước 20 tuần ở phụ nữ có nguy cơ cao FGR	Liều thấp nếu tiền sử TSG, FGR, hoặc có từ 2 yếu tố nguy cơ SGA	Liều 75 mg/ ngày trước 16 tuần nếu có nguy cơ cao SGA; cân nhắc Heparin tùy ca	Không đủ bằng chứng để khuyến cáo	Liều 100-160 mg/ ngày trước 16 tuần nếu tiền sử TSG < 34 tuần hoặc FGR < BPV 5	Liều thấp Aspirin từ tuần thứ 15 nếu FGR do nguyên nhân tuần hoàn của mẹ

Chú thích: EFW: cân nặng thai nhi ước tính; AC: chu vi vòng bụng; AU: động mạch rốn; UA: động mạch tử cung; MCA: động mạch não giữa; DUA: doppler động mạch tử cung; TSG: tiền sản giật

Giảm tốc độ tăng trưởng là tiêu chuẩn để chẩn đoán FGR chỉ được nêu ra trong 4 HDQG [11,13-15]. Nghiên cứu DELPHI đã tìm thấy một sự đồng thuận về định nghĩa chẩn đoán FGR khởi phát sớm và muộn [6]. Những định nghĩa này có thể sẽ được bổ sung vào những hướng dẫn mới sắp được công bố. Nghiên cứu của MacDonald (2017) đã chứng minh rằng những thai nhi có EFW giảm hơn 30% so với chuẩn bình thường có nhiều khả năng bị bất lợi lúc sinh và tỷ lệ mỡ của cơ thể thấp hơn [4]. Do vậy, sự giảm tốc độ tăng trưởng thai nhi nên thêm vào như một tiêu chuẩn để định nghĩa FGR trong tương lai.

Có nhiều nghiên cứu sàng lọc cho bệnh lý FGR ngay từ quý I thai kỳ, nhưng đến nay các chỉ dấu sinh học vẫn chưa đủ hiệu năng để trở thành một xét nghiệm sàng lọc độc lập. Trong quần thể dân số nói chung, PAPP-A thấp ở quý I thai kỳ chỉ có khả năng

dự báo thấp FGR/SGA. Tuy nhiên, nếu MoM < 0,3 thì độ nhạy 96% nên kết quả PAPP-A < 0,3 MoM trong Double test có giá trị đối với bệnh lý SGA [17]. Chính vì vậy, có 3 trong 7 HDQG cho rằng PAPP-A nên được xem xét là một yếu tố nguy cơ lớn đối với SGA [11,13,14]. Các chỉ dấu sinh học dự báo FGR được cải thiện bởi sự thêm vào các đặc thù của mẹ và khảo sát DUA lúc thai 12 tuần, với độ nhạy cho FGR khởi phát sớm và muộn lần lượt là 86% và 66% [18].

DUA ở quý II thai kỳ trong một quần thể dân số nói chung có khả năng dự báo FGR khởi phát muộn ở mức độ trung bình, tăng lên nếu có khuyết tật tâm trương của DUA. Tuy nhiên, nghiên cứu UTOPIA (2016) cho thấy không có bất kỳ ý nghĩa nào về kết cục chu sinh đối với dân số chung nếu sàng lọc bằng DUA để phân lớp nguy cơ vào thời điểm siêu âm hình thái [19]. Chỉ có 3 HDQG khuyến cáo nên sàng

lọc DUA ở quý II thai kỳ cho nhóm thai phụ có nguy cơ cao [11-13]. Mặc dù giá trị dự báo của bất thường DUA bị giới hạn, nhưng một kết quả bình thường có thể cho phép loại trừ FGR ở những phụ nữ có nguy cơ cao.

Tất cả HDQG đều khuyến cáo nên đo bề cao tử cung (BCTC) [9-16]. Sàng lọc SGA bằng BCTC theo biểu đồ cho dân số không phải là một công cụ tốt. Bốn hướng dẫn khuyến nên tính EFW theo siêu âm nếu thai phụ bị béo phì, u xơ tử cung [9,11,13]. Tại Vương quốc Anh, quy trình đánh giá tăng trưởng (GAP- The Growth Assessment Protocol) có tính đến BCTC được khuyến cáo bởi NHS (National Health Service in the United Kingdom) nhằm giảm bớt thai chết non và tăng phát hiện trẻ có nguồn gốc SGA [20,21]. GAP sẽ cung cấp thêm những bằng chứng để xem xét quy trình này có cải thiện kết cục lâm sàng hay không.

Có 6 HDQG đã khuyến cáo chỉ định Aspirin liều thấp để dự phòng SGA [11-16], trong đó 3 hướng dẫn chỉ rõ nên khởi đầu từ 16 tuần [11,14,15]. Hướng dẫn của New Zealand khuyến có thể khởi đầu từ tuần thứ 20 [13] và Việt Nam chỉ rõ thời

điểm là từ 15 tuần [16]. Giảm bớt tỷ lệ SGA đã được chứng minh bằng điều trị Aspirin liều thấp, nhất là trong trường hợp thai phụ có nguy cơ cao. Phân tích tổng hợp chứng tỏ Aspirin có hiệu quả hơn đối với dự phòng tiền sản giật (TSG) và FGR nếu được chỉ định trước thời điểm thai 16 tuần với liều lượng 100 mg hằng ngày [22]. Khuyến cáo của Pháp dựa trên bằng chứng của một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) chỉ rõ liều thấp aspirin nên được uống vào buổi tối để có hiệu quả cao nhất [23], và điều này cũng nên được đưa vào trong những HDQG khác.

3.3. Siêu âm ở quý III thai kỳ cho thai phụ có nguy cơ thấp hoặc cao

Liên quan đến siêu âm ở quý III thai kỳ, có 5 HDQG đồng thuận không ủng hộ sàng lọc thường quy cho những thai phụ có nguy cơ thấp [9,11-14], 4 HDQG ghi rõ những thai phụ có những yếu tố nguy cơ cao phải được siêu âm định kỳ [9,11,13,14]. Có sự đồng thuận về vai trò quan trọng của khảo sát Doppler động mạch rốn (DAU) trong những thai kỳ bị SGA/FGR bởi vì DAU giúp giảm tỷ lệ tử vong chu sinh [24].

Bảng 2. Siêu âm ở tam cá nguyệt thứ ba cho thai phụ có nguy cơ thấp hoặc cao

Quốc gia	Anh	New Zealand	Canada	Ireland	Mỹ	Pháp	Việt Nam
Sàng lọc bằng siêu âm thường quy ở phụ nữ có nguy cơ thấp	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Khuyến cáo lúc thai 32 tuần	Không đề cập
Tiêu chuẩn để siêu âm liên tiếp	Có từ 1 yếu tố nguy cơ cao, BCTC không tương xứng, bất thường DUA, siêu âm từ 26-28 tuần	Yếu tố nguy cơ cao hoặc BCTC không tương xứng; thời điểm tùy thuộc vào độ nặng các yếu tố nguy cơ	Không ghi rõ	Phụ nữ có các yếu tố nguy cơ, thực hiện từ 26 tuần	Tiền sử SGA, có yếu tố nguy cơ hoặc BCTC không tương xứng	Không đề cập	Không đề cập
Khuyến cáo biểu đồ sinh trắc học	Biểu đồ EFW tùy biến, không có bằng chứng về biểu đồ riêng cho AC	Biểu đồ EFW tùy biến, biểu đồ cho AC dùng theo ASUM	Biểu đồ EFW hoặc AC của dân số, không có biểu đồ riêng biệt	Biểu đồ EFW tùy biến, sinh trắc học không ghi rõ	Các biểu đồ về EFW và sinh trắc học không ghi rõ	EFW tùy biến, sinh trắc học sử dụng theo biểu đồ siêu âm của Pháp	Các biểu đồ về EFW và sinh trắc học không ghi rõ

Doppler động mạch rốn (DAU)	Có, từ 26-28 tuần nếu nguy cơ cao	Nếu thai nhỏ về sinh trắc học, hoặc giảm tốc độ tăng trưởng	Nếu thai nhỏ về sinh trắc học	Có, các tiêu chuẩn không ghi rõ	Có, các tiêu chuẩn không ghi rõ	Có, các tiêu chuẩn không ghi rõ	Có, các tiêu chuẩn không ghi rõ
Khoảng cách siêu âm nếu nghi ngờ SGA/FGR	3 tuần	2-3 tuần	2 tuần	2-4 tuần	3-4 tuần	3 tuần	3 lần/ tuần hoặc 8 ngày tùy lâm sàng

Nghiên cứu thuần tập tiến cứu POP (2015) đã chứng tỏ rằng việc thực hiện siêu âm lúc thai 36 tuần sẽ chẩn đoán đúng 57% phụ nữ sinh con SGA, trong khi đó cách dùng siêu âm chọn lọc chỉ xác định được 20% trường hợp SGA [25]. Phân tích tổng quan của Cochrane từ 8 nghiên cứu cho thấy SGA và thai có AC giảm tốc độ tăng trưởng giữa 20 – 36 tuần, sẽ có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn [26]. Các CRT chứng tỏ ích lợi của siêu âm thường quy ở quý III nhưng chưa đủ mạnh để phát hiện và giảm thai chết non.

Do đó, sự cân nhắc hiện tại cho siêu âm ở quý III đang được đưa ra. Vấn đề còn nhiều tranh luận đó là việc sử dụng các bảng tham chiếu về sinh trắc học, EFW theo biểu đồ tùy biến hay cho toàn bộ dân số. Việc đưa vào những đặc trưng của người mẹ trong biểu đồ tùy biến làm tăng phát hiện SGA có nguy cơ mắc bệnh và tử vong chu sinh, so với chỉ sử dụng biểu đồ chung [27].

Ngoài ra, các tham chiếu cân nặng lúc sinh của dân số không tính đến mối liên quan được thiết lập chặt chẽ giữa trẻ sinh non và có chậm tăng

trưởng, dẫn đến khả năng không thể chẩn đoán những trường hợp SGA sinh non. Để khắc phục những hạn chế của nhiều đặc thù về dân số theo khu vực, các tham chiếu cho cân nặng lúc sinh của INTERGROWTH-21st đã được đề xuất [28,29]. Nó đưa ra về một tiêu chuẩn chung cho toàn cầu, và cũng tương thích với những tiêu chuẩn tăng trưởng ở trẻ em của tổ chức y tế thế giới (WHO). Tuy nhiên, vẫn còn các mối quan tâm về sự thích hợp khi kết hợp các dữ liệu và các nguy cơ của việc chẩn đoán sai SGA trong quần thể địa phương. Gần đây, WHO công bố biểu đồ tăng trưởng cho quần thể nguy cơ thấp từ 10 quốc gia đã cho thấy sự thay đổi đáng kể trong cả tham số siêu âm và cân nặng lúc sinh. Tại Anh - New Zealand - Ireland, một tham chiếu EFW tùy biến bằng siêu âm của Gardosi đang được sử dụng để khắc phục những sai số về cân nặng lúc sinh của trẻ [30]. Bởi vì không có sự đồng thuận về tiêu chuẩn thích hợp cho EFW, mỗi địa phương nên chọn những tiêu chuẩn riêng nhằm đảm bảo sự phù hợp với đặc thù riêng của mình.

3.4. Theo dõi và chọn thời điểm đúng để sinh cho SGA/FGR khởi phát muộn (≥ 32 tuần)

Bảng 3. Theo dõi và chọn thời điểm đúng để sinh cho SGA/FGR khởi phát muộn (≥ 32 tuần)							
Quốc gia	Vương quốc Anh	New Zealand	Canada	Ireland	Mỹ	Pháp	Việt Nam
Tần suất Doppler động mạch rốn (DAU)	Mỗi 2 tuần nếu DAU bình thường, 2 lần/ tuần nếu DAU bất thường	Mỗi 2 tuần nếu DAU bình thường. ít nhất hằng tuần nếu DAU bất thường	Mỗi 2 tuần	Mỗi 2 tuần nếu DAU bình thường. ít nhất hằng tuần nếu DAU bất thường	Mỗi 1-2 tuần để đánh giá chuyển sang xấu hơn	2-3 tuần nếu các khảo sát Doppler bình thường, thường xuyên hơn nếu FGR nặng, mỗi tuần nếu DAU bất thường	DAU bình thường, kiểm tra lại sau 8 ngày, DAU bất thường kết hợp với DMCA + CTG + EFW.

Khảo sát Doppler động mạch não giữa (DMCA)	DMCA khi thai > 32 tuần nếu DUA bình thường	DMCA và CPR mỗi 2 tuần khi thai ≥ 34 tuần; nếu Doppler bất thường thì lập lại ít nhất mỗi tuần	Khảo sát DMCA và Doppler ống tĩnh mạch nhưng không ghi rõ tuổi thai	Thêm DMCA nếu DAU bất thường, DMAC không được sử dụng để chỉ định sinh	Thiếu chứng cứ để ủng hộ sử dụng DMCA trong thực hành lâm sàng	DMCA mỗi 2-3 tuần nếu DAU bình thường; tăng tần suất nếu DAU bất thường	Không chỉ rõ
CTG	Không phải là phương thức theo dõi duy nhất	Mỗi tuần nếu bất thường DAU, DMCA, CPR, DUA hoặc EFW < BPV 3	Được cân nhắc nếu BPP bất thường	Không chỉ rõ	Nếu DAU bất thường, 2 lần/ tuần CTG và hoặc BPP	Yếu tố chính trong đánh giá thai nhi SGA, không chỉ rõ tần suất	3 lần/ tuần nếu DAU bất thường nhưng tốc độ dòng tâm trương chưa bằng 0
Trắc đồ sinh vật lý (BPP)	Không sử dụng	Không phải là phương thức theo dõi duy nhất	Mỗi tuần	Không phải là tiêu chuẩn	Nếu DAU bất thường, 2 lần/ tuần CTG và / hoặc BPP	Không bàn luận	Không đề cập
Thời điểm đúng để sinh khi Doppler bất thường	37 tuần nếu PI MCA < BPV 5 hoặc DAU bất thường	38 tuần nếu bất thường Doppler (AU, MCA, CPR, UA)	Cân nhắc > 34 tuần nếu Doppler (AU, MCA, DV) bất thường	37 tuần nếu bất thường DAU hoặc sớm hơn nếu khoảng tăng trưởng kém	Cân nhắc > 37 tuần khi giảm dòng chảy tâm trương ở DAU	≥ 37 tuần phụ thuộc EFW, nước ối, và các chỉ số Doppler	≥ 37 tuần khi bất thường Doppler, CTG; ≥ 34 tuần nếu DAU tâm trương bằng 0 và bất thường DMCA, ngừng tăng trưởng
Thời điểm đúng để sinh khi Doppler bình thường	>34 tuần nếu không tăng trưởng qua 3 tuần; 37 tuần với sự theo dõi của một chuyên gia sản khoa	38 tuần nếu EFW < PBV3, 40 tuần nếu EFW < BPV10 trừ khi có vấn đề khác; không khảo sát được DAU và DMCA thì 38 tuần	>37 tuần với sự theo dõi CTG; nếu thể tích ối hoặc BPP bất thường, cân nhắc sinh	37 tuần nếu EFW < BPV10 + DAU và AFI bình thường ; không quá 40 tuần	38 tuần + 0 đến 39 tuần + 6 nếu FGR không có các tham số khác bất thường	≥ 37 tuần phụ thuộc EFW, nước ối, và các chỉ số Doppler	Không đề cập

Phương pháp sinh	Dòng chảy cuối tâm trương DAU còn, khởi phát và theo dõi CTG liên tục	Nguy cơ cao mổ đẻ với bất thường CPR, DMCA, hoặc DUA, CTG khi bắt đầu chuyển dạ	Không chỉ rõ	Cân nhắc mổ đẻ nếu tuổi thai < 34 tuần	FGR đơn độc không có chỉ định mổ đẻ	Mổ đẻ cho FGR rất non hoặc bất thường DUA nặng; CTG liên tục khi chuyển dạ	Thai suy, ối giảm, yếu tố bất lợi như ngôi thai, nhau bám thì mổ lấy thai
------------------	---	---	--------------	--	-------------------------------------	--	---

5 HDQG khuyến cáo nên khảo sát DMCA và sử dụng các thông tin đó trong quá trình quản lý thai SGA/FGR [11-13, 15-16]. Có sự mâu thuẫn đáng kể về tần suất thời gian để theo dõi sự tăng trưởng của thai nhi sau khi đã chẩn đoán SGA/FGR. Trong trường hợp FGR xuất hiện muộn và có bất thường Doppler các mạch máu được khảo sát hoặc EFW nhỏ hơn BPV 3, có 5 hướng dẫn khuyến nên sinh ở tuổi thai 37-38 tuần [9,11,13,-15]. Khi Doppler được khảo sát là bình thường thì khuyến cáo thời điểm sinh có thể thay đổi giữa 37[11]-40[13] tuần. Những khuyến cáo này dường như được dựa trên những phát hiện từ nghiên cứu DIGITAT. Kết quả của DIGITAT đã khẳng định sự hợp lý để chọn lựa khởi phát chuyển dạ nhằm dự phòng đến mức tối đa đối với tỷ lệ mắc bệnh sơ sinh và thai chết non [31,32]. Một phân tích kinh tế đối với khía cạnh sức khỏe đã cho thấy phí tổn thấp hơn với sự khởi phát ở thời điểm 38 tuần [33]. Chính những phát hiện này đã dẫn đến đề xuất nên sinh ở thời điểm 38 tuần cho những thai nhi có nghi ngờ FGR nhưng có tình trạng tốt ưu.

3.5. Quản lý SGA/FGR khởi phát sớm (< 32 tuần)

Bảng 4. Quản lý SGA/FGR khởi phát sớm (< 32 tuần)							
Quốc gia	Vương quốc Anh	New Zealand	Canada	Ireland	Mỹ	Pháp	Việt Nam
Corticosteroid	Đến 35 tuần + 6	Đến 34 tuần + 0	Đến 34 tuần + 0	Đến 34 tuần + 0	Đến 34 tuần + 0	Đến 34 tuần + 0	Đến 34 tuần + 0
Magnesium sulfate	Không chỉ rõ	< 30 tuần	Không chỉ rõ	< 32 tuần	< 32 tuần	< 32-33 tuần	Không đề cập
Thời điểm đúng để sinh khi mất hoặc đảo ngược sóng tâm trương động mạch rốn (AEDV, REDV)	32 tuần nếu AEDV hoặc REDV	34 tuần nếu AEDV; 32 tuần nếu REDV	Không chỉ rõ; chỉ định can thiệp và sinh khi có thể	Trước 34 tuần nếu AEDV; trước 30 tuần nếu REDV	Từ 34 tuần nếu AEDV; từ 32 tuần nếu REDV	Từ 34 tuần nếu AEDV hoặc REDV	34 tuần nếu AEDV và bất thường DMCA
Chỉ định sinh	Bất thường CTG vi tính hóa hoặc Doppler ống tĩnh mạch DDV)	Không áp dụng, chỉ hướng dẫn cho SGA ≥ 34 tuần	Bất thường BPP, CTG hoặc DDV	CTG vi tính hóa bất thường	Theo dõi thai nhi có bất thường CTG, nước ối hoặc BPP	Bất thường CTG vi tính hóa hoặc DDV	CTG bất thường
Phương pháp sinh	Mổ đẻ nếu AEDV hoặc REDV	Mổ đẻ nếu AEDV hoặc REDV	Không chỉ rõ	Mổ đẻ nếu AEDV hoặc REDV	Không mổ đẻ nếu FGR đơn độc	Mổ đẻ nếu AEDV hoặc REDV	Mổ đẻ nếu thai suy, ối giảm, ngôi bất thường, nhau bám bất thường

Một sự đồng thuận cho toàn bộ các hướng dẫn về việc chỉ định điều trị trường thành phổi bằng corticosteroid [9-16]. Tuy nhiên, chỉ có RCOG khuyến cáo điều trị corticosteroid để trường thành phổi nên được chỉ định cho các tuổi thai lên đến 35 tuần 6 ngày [11]. Có 4 hướng dẫn khuyến nên chỉ định Magnesium sulfat để bảo vệ thần kinh thai nhi trước khi thai nhi bị sinh rất non [9,13-15]. Liên quan đến chọn thời điểm đúng để sinh cho những trường hợp FGR non tháng có AEDV hoặc REDV [9-16], 4 HDQG khuyến cáo thời điểm thích hợp nhưng có sự thay đổi cho từng khả năng. Phần lớn các hướng dẫn cũng đã chỉ rõ nên thực hiện chấm dứt thai kỳ bằng mổ lấy thai nếu có bất thường Doppler ở mức độ nặng [11,13-15]. Những tiêu chuẩn chung nhất để quyết định nên sinh khi nào được dựa trên nền tảng sức khỏe thai nhi, bằng cách phối hợp với CTG [11,14-16]. Nghiên cứu TRUFFLE về quản lý các thai nhi FGR từ 26 – 32 tuần đã được báo cáo từ khi những hướng dẫn này được công bố [34]. Những khuyến cáo từ TRUFFLE nên được xem xét để đưa vào trong các HGQG về SGA/FGR.

3.6. Các thử nghiệm lâm sàng hiện nay để điều trị SGA/FGR

Bảng 5. Các thử nghiệm lâm sàng hiện nay để điều trị SGA/FGR					
Mã số định danh của thử nghiệm	Tên thử nghiệm	Quần thể đích	Nghiên cứu hoặc can thiệp	Kết cục chủ yếu	Quốc gia
NCT02097667	EVERREST	EFW < 600gr và BPV 3, tuổi thai 20 tuần + 0 đến 26 tuần + 6	Tiêm VEGF vào động mạch tử cung thai phụ để cải thiện dòng chảy mạch máu tử cung bánh nhau	Không xác định nhưng sẽ thu thập dữ liệu về cân nặng thai nhi lúc sinh và các kết cục chu sinh khác	Vương quốc Anh
NCT02277132	The Dutch STRIDER	AC < BPV 3; EFW < BPV5 giữa 20 - 27 tuần + 6. EFW < 700 gr giữa 28 tuần đến 29 tuần +6	Uống Sildenafil 25 mg ngày 3 lần từ chọn lựa ngẫu nhiên cho đến khi sinh	Sơ sinh sống sót nhưng không bị ảnh hưởng cho đến thai đủ tháng	Hà Lan
ACTRN1261 2000584831	STRIDER (NZAus)	Thai kỳ chậm tăng trưởng trước tuổi thai 30 tuần + 0	Uống Sildenafil 50 mg ngày 3 lần. Pha II thử nghiệm bệnh chứng ngẫu nhiên mù đôi	Tỷ lệ thai kỳ có tăng tốc độ tăng trưởng của chu vi vòng bụng	Australia và New Zealand
NCT02442492	STRIDER Canada	FGR sớm giữa 18 tuần + 0 - 27 tuần + 6 và mức PIGF huyết tương < BPV	Uống Sildenafil 50 mg ngày 3 lần. Pha II thử nghiệm bệnh chứng ngẫu nhiên mù	Tuổi thai lúc sinh	Canada
NCT03153215	Sildenafil ở thai chậm tăng trưởng trong tử cung mức độ nặng	FGR nặng (AC < BPV 5) hoặc EFW < 600 gr, < 25 tuần	Uống Sildenafil 20 mg ngày 3 lần. Pha II thử nghiệm bệnh chứng ngẫu nhiên mù	Tốc độ tăng trưởng thai (25-34 tuần), % thai nhi có tốc độ tăng trưởng của AC tăng lên hội đủ điều kiện sau đó	Ai Cập

NCT02672566	Heparin trọng lượng phân tử thấp cho cấu tạo mạch máu ở thai chậm tăng trưởng trong tử cung mức độ nặng	EFW < BPV 10 giữa 22 – 34 tuần	Enoxaparin 4000IU mỗi ngày	Cân nặng lúc sinh	Pháp
2011-003730-13	Các tác động của dung dịch keo được chỉ định ở những thai kỳ bị biến chứng dp thai chậm tăng trưởng trong tử cung	EFW < BPV 10 với bất thường DUA giữa tuổi thai 24 đến 32 tuần	Hydroxy-methy-starch 30 ml/kg	Cân nặng lúc sinh	Ý
NCT01717586	Dự phòng tiền sản giật bằng Pravastatin	12 tuần + 0 đến 16 tuần với tiền sử tiền sản giật nặng	Uống Pravastatin 10mg hoặc 20 mg mỗi ngày. RCT mù đôi	Các sự kiện bất lợi cho mẹ, thai nhi và sơ sinh, và được động học	Mỹ

Có 8 thử nghiệm lâm sàng đang được nghiên cứu để điều trị FGR. Các nghiên cứu trước đây cho thấy không có bằng chứng về lợi ích của việc cung cấp oxy cho mẹ, hoặc bổ sung protein khi chế độ ăn uống của mẹ đã thích hợp [35]. Hướng thử nghiệm mới được tập trung vào việc sử dụng các thuốc và hợp chất đã có trước đây nhưng áp dụng cho các chỉ định điều trị mới dựa trên cơ chế đã rõ, từ đó có thể xác định được các loại thuốc có tiềm năng để điều trị bệnh lý này [36].

Liệu pháp yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu cho thai phụ: Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) làm giãn mạch do gây ra tân sinh mạch, tạo mạch và giúp sản xuất ra NO. Sự biểu hiện VEGF cục bộ hoặc điều trị tân sinh mạch có thể đạt được nhờ vào việc tiêm các vector virus. Adenovirus vectors chứa các isoform VEGF (Ad.VEGF) đã cho thấy cải thiện dòng chảy mạch máu tử cung trong khoảng thời gian ngắn (4-7 ngày) và thời gian dài (28-30 ngày) ở các con cừu đang mang thai. Các vector virus được tiêm trực tiếp vào động mạch tử cung dẫn đến biểu hiện VEGF cục bộ, tăng NO, giãn mạch do giảm sự co mạch. Điểm nổi bật đó là mặc dù không phát hiện được tăng biểu hiện VEGF sau tiêm 28 ngày, nhưng dòng chảy trong động mạch tử cung vẫn tăng đã gợi ý về hiệu quả của liệu pháp gen VEGF đối với sửa chữa mạch máu [37]. Các thử nghiệm trên mô hình thai cừu bị FGR cho thấy sự cải thiện chu vi vòng bụng và giảm số lượng thai cừu sinh ra bị FGR

có ý nghĩa thống kê. Kết quả chắc chắn đã có được từ các nghiên cứu trên cừu đã làm cho Ad.VEGF trở thành một hướng nghiên cứu đáng giá cho các thử nghiệm lâm sàng. Để kết thúc hướng nghiên cứu này, dự án EVERREST đã được bắt đầu từ năm 2013 thực hiện tiêm VEGF vào động mạch tử cung cho các thai phụ bị FGR nặng khởi phát sớm [38]. Những kết luận cuối cùng về các mục tiêu đạt được của các thử nghiệm cũng đang được chờ đợi.

Sildenafil citrate (SC) gây ra sự giãn mạch do ức chế phosphodiesterase-5. Sự quan tâm đến Sildenafil citrate bắt nguồn từ các nghiên cứu in vitro cho thấy khả năng làm giãn ra các mạch máu thuộc cơ tử cung bị co thắt ở những thai kỳ bị TSG. Sự chú ý đã được tăng lên khi SC cũng làm giãn các mạch máu thuộc cơ tử cung trong những trường hợp FGR nhưng không bị TSG. Một RCT mù đôi ở những phụ nữ bị TSG khởi phát sớm không cho thấy bất kỳ ích lợi nào về kết cục thai nhi nhưng nó đưa ra bằng chứng để kết luận không có tác hại của thuốc. Các nghiên cứu trên cừu FGR có kết quả tốt cho một số con, trong khi đó một số khác có biểu hiện bất lợi như giảm lưu lượng dòng máu tử cung bánh nhau và 23% trọng lượng thai [39]. Một nghiên cứu thí điểm nhỏ được mở ra cho các trường hợp thai kỳ FGR mức độ rất nặng và khởi phát sớm với một tiền lượng xấu, đã phát hiện rằng SC với liều lượng 25 mg ba lần mỗi ngày cải thiện sự phát triển về tăng trưởng của chu vi vòng bụng và sự sống sót chu sinh.

Do đó, những RCT lớn hơn là hết sức cần thiết trước khi xem xét đưa SC vào sử dụng trong lâm sàng. Thử nghiệm STRIDER đánh giá về lợi ích của SC đối với FGR nặng khởi phát sớm đang được chờ đợi [40,41]. Nghiên cứu tại Vương quốc Anh cho thấy uống SC không kéo dài thai kỳ hoặc không cải thiện được kết cục thai kỳ. Kết quả từ các thử nghiệm ở Úc, Hà Lan, Iceland và Canada đang được chờ đợi và sẽ đóng góp dữ liệu của các bệnh nhân cho việc chuẩn bị phân tích tổng hợp.

Statin là thuốc hạ lipid máu và chống viêm, chống oxy hóa và có đặc tính tân sinh mạch. Trên các nghiên cứu ở chuột bị TSG được điều trị bằng pravastatin đã cải thiện huyết áp và tác động tốt lên cân nặng. Mặc dù các nghiên cứu đã cho thấy không tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh với statin, nhưng vẫn có một số vấn đề liên quan đến sự chuyển hóa do tình trạng co mạch ở thai nhi để đáp ứng với sự giảm oxy do tăng NO, điều này có thể gây ra một số bất lợi [42]. Các kết quả của nghiên cứu StAmP về tác động của pravastatin đối với những trường hợp TSG khởi phát sớm đang được chờ đợi. Một RCT khác đang được thực hiện để tìm hiểu những tác động của pravastatin giữa 12 đến 16 tuần+6 ở những phụ nữ bị TSG trước đó [43]. Các thử nghiệm lớn hơn là cần thiết để đánh giá những tác động lên sự tăng trưởng của thai nhi và kết cục chu sinh.

4. KẾT LUẬN

Tổng quan này đã cho thấy vị trí của những chứng cứ có chất lượng cao đã được sử dụng cho các hướng dẫn quốc gia về xử trí SGA/FGR. Có sự đồng thuận cao về việc sử dụng Doppler động mạch rốn và chỉ định corticosteroid. Những khuyến cáo từ các RCT về sự giới hạn đang tồn tại trong quản lý thai kỳ SGA/FGR cũng nên được hợp nhất trong các hướng dẫn trong tương lai. Hiện nay, kết quả từ các nghiên cứu RCT chưa có đủ bằng chứng để hướng dẫn quản lý tối ưu cho các thai kỳ SGA, vì vậy nên tham khảo thêm từ những nghiên cứu quan sát và các ý kiến của chuyên gia.

Có lẽ cần phải thêm một khoảng thời gian dài để đủ cơ sở dữ liệu nhằm phân tích những kết cục của các thử nghiệm lâm sàng điều trị SGA/FGR. Tuy nhiên, những thử nghiệm trên động vật ở giai đoạn tiền lâm sàng cũng đã mang lại những phương pháp điều trị có tiềm năng cho bệnh lý này. Sự chuyển dịch các phương pháp đó sang con người đòi hỏi phải đánh giá một cách đầy đủ ở các khía cạnh, đặc biệt là giữa nguy cơ và lợi ích, tính đạo đức và tính kinh tế của phương pháp. Nếu những phương pháp điều trị mới thành công, chi phí cho điều trị sẽ không quá tốn kém do không cần phải mua bằng sáng chế vì các thuốc đã có sẵn. Do đó, nhiều thai kỳ SGA/FGR sẽ có nhiều hy vọng cải thiện được kết cục sản khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:333-9.
2. Khalil A, Morales-Rosello J, Townsend R, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:74-80.
3. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal wellbeing in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:5-15.
4. MacDonald TM, Hui L, Tong S, et al. 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.
5. McCowan LME, Thompson JMD, Cronin RS, et al. Going to sleep in the supine position is a modifiable risk factor for late pregnancy stillbirth; findings from the New Zealand multicenter still birth case-control study. *PLoS One* 2017; 12:e0179396.
6. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:501-14.
7. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:4037-48.
8. Katanoda K, Noda M, Goto A, Mizunuma H, Lee JS, Hayashi K. Impact of birth weight on adult onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: the Japan Nurses' Health Study. *J Epidemiol* 2017; 27:428-34.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. Practice bulletin no. 134. *Obstet Gynecol* 2013; 121:1122-33.
10. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:300-8.
11. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. Green top guideline no.31.2013.2nd ed. Available at :[https:// www.rcog.org.uk/ globalassets/documents/](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/)
12. Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth

restriction: screening, diagnosis and management. SOGC clinical practice guideline no.295. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35:741-8.

13. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infant safter 34 wk'gestation. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network; 2014.

14. Institute of Obstetricians and Gynecologists Royal College of Physicians of Ireland. Fetal growth restriction recognition, diagnosis management. Clinicalpracticeguidelineno.28.2017.Version1.1.Available at:<http://www.hse.ie/eng/services/publications/ClinicalStrategyandProgrammes/FetalGrowthRestriction.pdf>. March 2014. Updated March 2017. Accessed September 10, 2017.

15. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;193:10-8.

16. Bộ y tế. Thai chậm phát triển trong tử cung. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa, 2015; trang 25-28.

17. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in firsttrimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn 2017; 37:253 65.

18. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. Firsttrimester screening with specific algorithms for early- and late-on set fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48:340-8.

19. Garcia B, Llurba E, Valle L, et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIAstudy: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47:680-9.

20. O'Connor D. Saving babies lives: care bundle for stillbirth prevention. Available at: <https://www.england.nhs.uk/ourwork/futurehhs/mat-transformation/saving-babies/>. Accessed Nov. 8, 2017.

21. Turner S, Butler E, Giddings S, Wood L. Saving babies in North England (SaBiNE) final report. United Kingdom: Perinatal Institute; 2016.

22. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2017; 216: 110 -20.e116.

23. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50:492-5.

24. Alfrevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2017; 6:CD007529.

25. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the

Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: aprospective cohort study. Lancet 2015; 386:2089-97.

26. Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 wk'gestation: a randomized trial (ROUTE). Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46:391-7.

27. O'Connor D. Saving babies lives: care bundle for stillbirth prevention. Available at: <https://www.england.nhs.uk/ourwork/futurehhs/mat-transformation/saving-babies/>. Accessed Nov. 8, 2017

28. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJ, McCowan LM. INTERGROWTH-21st vs customized birth weight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. Am J Obstet Gynecol 2016; 214:509.e501-7.

29. Cheng Y, Leung TY, Lao T, Chan YM, Sahota DS. Impact of replacing Chinese ethnicity -specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21(st) standard. BJOG 2016;123 (Suppl): 48-55.

30. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. PloS Med 2017; 14:e1002220.

31. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, et al. 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.e341

32. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, et al. 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.e401-7.

33. Vijgen SM, van der Ham DP, Bijlenga D, et al. Economic analysis comparing induction of labor and expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 wk (PPROMEXIL trial). Acta Obstet Gynecol Scand 2014; 93:374-81.

34. Lees CC, Marlow N et al. 2 year Neuro developmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomized trial. Lancet 2015; 385:2162-72.

35. Cottrell E, Tropea T, Ormesher L, Greenwood S, Wareing M, Johnstone E, et al. Dietary interventions for fetal growth restriction - therapeutic potential of dietary nitrate supplementation in pregnancy. J Physiol. 2017 Feb 16.

36. Sheppard M, Spencer RN et al. Ethics and social acceptability of a proposed clinical trial using maternal gene therapy to treat severe early-onset fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47(4):484–91.

37. Laakkonen JP, Ylä-Herttuala S. Recent Advancements in Cardiovascular Gene Therapy and Vascular Biology. Hum Gene Ther. 2015;26(8):518–24.

38. Spencer R, Ambler G, Brodzski J, Diemert A, Figueras F, Gratacós E, et al. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early on set fetal growth restriction. BMC

Pregnancy Childbirth; 2017;17(1):43.

39. Oyston C, Stanley JL, Oliver MH, Bloomfield FH, Baker PN. Maternal administration of sildenafil citrate alters fetal and placental growth and fetal-placental vascular resistance in the growth-restricted ovine fetus. Hypertension. 2016; 68(3):760–7

40. Sharp A, Cornforth C, Jackson R, Harrold J, Turner MA, Kenny LC, et al. Articles Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo controlled, double-blind trial. Lancet child Adolesc Heal. 2017.

41. Pels A, Kenny LC, Alfirevic Z, Baker PN, von

Dadelszen P, Gluud C, et al. STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early on set fetal growth restriction): An international consortium of randomised placebo-controlled trials. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1).

42. Bauer A, Banek C, Lillegard K, Regal J, Gilbert J. Pravastatin attenuates hypertension and angiogenic imbalance in placental ischemia induced hypertension in the rat. FASEB J. 2012;26.

43. Costantine MM, Cleary K. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. Obstet Gynecol. 2013;121(2):349–53.