



**GUIDELINES**

## **Hướng dẫn thực hành của ISOUG: Chẩn đoán và điều trị thai nhỏ hơn so với tuổi thai (SGA) và thai chậm tăng trưởng (FGR)**

*ThS.BSNT. Nguyễn Hải Đăng*

*Gmail: [nguyenhaidang.qt@gmail.com](mailto:nguyenhaidang.qt@gmail.com)*

### **GIỚI THIỆU**

Đánh giá sự phát triển của thai là một trong những mục tiêu quan trọng trong chăm sóc tiền sản. Sự phát triển của thai phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm chức năng tử cung – nhau thai, các bệnh lý của mẹ liên quan đến tim mạch, dinh dưỡng, lối sống, hút thuốc lá, sử dụng chất gây nghiện, và những tình trạng như nhiễm trùng, lệch bội hay các bất thường liên quan đến di truyền. Tuy nhiên, rối loạn hay suy chức năng tuần hoàn nhau thai là một trong những nguyên nhân thường gặp gây ra thai phát triển bất thường so với những thai bình thường nói chung.

Sự tăng trưởng bất thường có liên quan đến tăng nguy cơ bệnh suất và tử suất chu sinh và các kết cục sơ sinh lâu dài xấu. Nhìn chung thì thai chậm tăng trưởng có tỷ lệ cao sinh non, kết cục xấu về phát triển hệ thần kinh và tăng nguy cơ mắc các bệnh về sau như tăng huyết áp, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin, đái tháo đường type 2, bệnh mạch vành và đột quỵ. Việc phát hiện trước sinh những thai nhi bị chậm tăng trưởng (FGR) là một trong những nhân tố chính trong chiến lược dự phòng thai chết lưu, trong đó có lên tới 30% những trường hợp thai chết lưu có liên quan đến thai chậm tăng trưởng (FGR) hoặc thai nhỏ hơn so với tuổi thai (SGA) trong quý 3 của thai kỳ.

Trong Guideline này cung cấp định nghĩa về thai FGR, trước hết là đề cập đến thai chậm tăng trưởng trong tử cung và sau đó là SGA, trình bày những lựa chọn điều trị tối ưu nhất có thể, dựa trên những dữ liệu và kiến thức hiện có. Đối với những mục tiêu trong Guideline này, chúng tôi chỉ đề cập đến đơn thai, những thai kì có dự đoán ngày sinh chính xác (được thực hiện trong ba tháng đầu thai kì bằng siêu âm) và thai không có các bệnh lý như lệch bội, dị dạng bẩm sinh hay nhiễm trùng. Chi tiết về mức độ khuyến cáo trong bài này được cung cấp ở phần dưới.

## GUIDELINE

### **Định nghĩa và chẩn đoán phân biệt giữa thai nhỏ hơn so với tuổi thai (SGA) và thai chậm tăng trưởng (FGR)**

Sự phát triển của thai là một tiến trình động và việc đánh giá đòi hỏi phải quan sát đánh giá trên nhiều yếu tố về kích thước của thai so với thời điểm đánh giá. Kích thước của thai được xác định thông qua việc đánh giá các chỉ số sinh trắc như chu vi vòng đầu (HC), đường kính lưỡng đỉnh (BPD), chu vi vòng bụng (AC), chiều dài xương đùi (FL) và/hoặc tính toán cân nặng ước đoán của thai (EFW) bằng công thức. Đánh giá bằng siêu âm theo Guideline ISUOG về sinh trắc và độ tăng trưởng mô tả theo phương pháp luận, các giới hạn tham chiếu, các tiêu chuẩn tăng trưởng và quy trình kiểm soát chất lượng để nhằm đánh giá một cách thích hợp về các chỉ số sinh trắc học và chẩn đoán các bệnh lý liên quan đến tăng trưởng của thai nhi. Những tranh cãi về giới hạn tham chiếu và các vấn đề liên quan đến việc đánh giá các chỉ số sinh trắc được mô tả trong Guideline này.

Một thai nhi được xem là thai SGA khi kích thước (được đánh giá thông qua các chỉ số sinh trắc) thấp dưới mức được xác định theo tuổi thai. Định nghĩa SGA phổ biến nhất là cân nặng ước đoán (EFW) hoặc AC thấp dưới bách phân vị thứ 10 trong giới hạn tham chiếu được cho. Những ngưỡng khác nhau cũng đã được mô tả, như là bách phân vị thứ 5 hoặc thứ 3 (bách phân vị thứ 3 phù hợp với ngưỡng 2SD) hoặc -2 của Z-score.

Một định nghĩa thai chậm tăng trưởng (FGR) được sử dụng khá thường xuyên nhưng không ứng dụng nhiều đó là thai nhi không đạt được khả năng tăng trưởng theo di truyền đã được xác định trước. Việc xác định được một thai FGR thường không phải cứng nhắc theo một chỉ số sinh trắc đơn thuần, và khả năng tăng trưởng của thai đó là một giả thiết mà thôi.

Chẩn đoán phân biệt chính giữa SGA và FGR là một thai SGA có thể nhỏ nhưng không có tăng nguy cơ kết cục chu sinh xấu, trong khi một thai nhi tuy có kích thước trên bách phân vị thứ 10 nhưng vẫn có khả năng bị FGR và có tăng nguy cơ kết cục chu sinh và kết cục lâu dài xấu.

Những thai nhi có cân nặng dưới bách phân vị thứ 10 có tăng nguy cơ thai lưu và tử suất chu sinh, với những thai dưới bất phân vị thứ 3 thì nguy cơ này là cao nhất. Vì lý do này mà kích thước những thai thấp dưới mức tăng trưởng theo bảng, ví dụ chu vi vòng bụng (AC) hay cân nặng ước đoán (EFW) dưới bách phân vị thứ 3 có thể sử dụng làm tiêu chuẩn đơn độc để chẩn đoán thai FGR ở bất kỳ tuổi thai nào. Còn kích thước tối ưu khi sinh để thai có nguy cơ tử vong chu sinh thấp nhất dường như vẫn còn cao hơn đáng kể so với trung vị cân nặng trong quần thể bình thường. Thực tế, một nghiên cứu thuần tập trong cộng đồng đã nhận thấy có tăng tử suất chu sinh ở cả những thai nhi có cân nặng khi sinh trong giới hạn bình thường, với những thai có cân nặng trong khoảng bách phân vị thứ 70 và 90 thì có nguy cơ này thấp nhất, và có một mối liên quan nghịch giữa tỷ suất chu sinh và cân nặng dưới bách phân vị thứ 80. Một nghiên cứu thuần tập lớn ở Scotland cho thấy có sự tăng tiến triển nguy cơ thai chết lưu ở những thai phụ có cân nặng ước đoán dưới bách phân vị thứ 25.

Để phân biệt giữa SGA và FGR ở những trường hợp có kích thước thai dưới bách phân vị thứ 10, thì ngoài các chỉ số sinh trắc cần phải đo các thông số lý sinh. Rất nhiều phương pháp đã được đề xuất như đo tốc độ tăng trưởng, sử dụng biểu đồ tốc độ tăng trưởng hiệu chỉnh, siêu âm đo vận tốc dòng chảy tuần hoàn nhau thai và sử dụng các chất chỉ điểm sinh học. Một vài các thông số lý sinh này cũng được sử dụng để theo dõi tình trạng thai và/hoặc là tiêu chuẩn đưa ra quyết định cho sinh (như đo Doppler động mạch rốn). Những công cụ lý sinh như đo vận tốc ống tĩnh mạch, tính điểm trắc đồ lý sinh (BPP) và đo CTG số hóa đánh giá dao động nội tại ngắn hạn (STV) của tim thai, tuy không được sử dụng làm tiêu chuẩn chẩn đoán FGR nhưng lại dùng để theo dõi và điều trị thai kì đã được chẩn đoán FGR, được mô tả bên dưới.

## **Những công cụ để chẩn đoán, theo dõi và điều trị thai chậm tăng trưởng**

### *Đo tốc độ tăng trưởng*

Có nhiều phương pháp để đánh giá tốc độ tăng trưởng của thai bao gồm sử dụng biểu đồ theo dõi tăng trưởng dọc, đánh giá sự phát triển bị lệch thông qua biểu đồ tăng trưởng và đánh giá tăng trưởng theo cá thể. Nhìn chung, mục đích là để đánh giá quỹ đạo của sự phát triển thai nhi và xác định xem những thai nào tăng trưởng bị lệch ra khỏi quỹ đạo của nó, chỉ ra khả năng phát triển bất thường. Bằng chứng cho thấy rằng tốc độ tăng

trường của thai giảm trong quý 3 của thai kỳ có liên quan đến tăng nguy cơ kết cục xấu. Tốc độ tăng trưởng thấp thường được đánh giá thông qua sự sụt giảm > 50 bách phân vị của AC hay phổ biến hơn là EFW bằng các lần siêu âm liên tiếp nhau.

### *Biểu đồ tăng trưởng hiệu chỉnh*

Ở biểu đồ hiệu chỉnh, cân nặng và tăng trưởng của thai được hiệu chỉnh theo các biến có tác động đến kích thước thai, các biến này có thể là chiều cao, cân nặng, tuổi mẹ, số lần sinh, chủng tộc và giới tính của thai. Việc hiệu chỉnh theo những biến này được đề nghị nhằm cho phép xác định những thai SGA có nguy cơ biến chứng chu sinh tốt hơn. Những phương pháp đánh giá tốc độ tăng trưởng của thai và việc ứng dụng biểu đồ tăng trưởng tùy chỉnh cho mục đích này được mô tả kỹ ở trong các Guideline của ISUOG.

### *Siêu âm đo Doppler vận tốc dòng chảy*

Cơ sở lý luận đằng sau việc ứng dụng đo Doppler dòng chảy để đánh giá sự tăng trưởng của thai là nó có thể xác định được chức năng bánh nhau tử cung thông qua việc đánh giá động mạch tử cung và động mạch rốn. Suy tuần hoàn tử cung nhau do việc mất thích ứng của các động mạch xoắn tử cung và những thay đổi của hệ mạch máu trong vi nhung mao nhau thai. Về phía thai, việc đo Doppler vận tốc cho phép đánh giá động mạch não giữa (MCA) và ống tĩnh mạch (DV) khi hệ mạch máu thai nhi phải thích nghi dần dần với tình trạng thiếu oxy và toan máu.

Việc mất đi sự chuyển dạng sinh lý bình thường của các động mạch tử cung từ trở kháng cao về trở kháng thấp được cho là phản ánh sự xâm nhập chưa hoàn toàn của các nguyên bào nuôi vào thành các động mạch xoắn làm cho hệ tuần hoàn này luôn ở mức trở kháng cao. Sự tồn tại dai dẳng trung vị chỉ số xung động mạch tử cung (PI) ở mức cao (trên bách phân vị thứ 95) có liên quan đến suy tuần hoàn bánh nhau và kém tưới máu của mẹ cho bánh nhau.

Tăng dần dần chỉ số PI của động mạch rốn tương ứng với sự giảm dần diện tích bề mặt bánh nhau được trao đổi khí và dinh dưỡng và tăng áp lực hậu gánh cho thai, có liên quan đến việc suy mạch máu bánh nhau được phản ánh thông qua việc mất sóng tâm trương trong giai đoạn cuối và đảo ngược sóng cuối tâm trương của động mạch rốn (UA).

Giảm chỉ số PI động mạch não giữa (MCA) thai là một hậu quả của việc dẫn mạch, còn được gọi là hiệu ứng “brain – sparing”. Việc này thể hiện đáp ứng của huyết động đối với tình trạng giảm oxy máu, bằng cách cảm ứng mạch máu não trực tiếp của trương lực oxy máu, và tại các giường mạch máu khác như tuyến thượng thận cũng có sự ưu tiên tái phân bố của cung lượng tim.

Những thay đổi trong sóng vận tốc dòng chảy của ống tĩnh mạch (DV), đặc biệt mất hoặc đảo ngược sóng a, bị gây ra bởi việc dần dần của đoạn eo ống tĩnh mạch để làm tăng lưu lượng máu chảy về tim nhằm nỗ lực bù lại tình trạng cạn kiệt oxy. Ngoài ra việc mất hoặc đảo ngược sóng a của ống tĩnh mạch là hậu quả của tăng áp lực bên trong tâm nhĩ do tăng hậu gánh (tăng trở kháng hệ mạch máu bánh nhau) và/hoặc ảnh hưởng trực tiếp từ toan máu của thai lên chức năng của các tế bào cơ tim.

Đo Doppler vận tốc đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện, theo dõi và điều trị các thai nhi FGR, tại vì nó cho phép phát hiện tình trạng suy tuần hoàn tử cung nhau và/hoặc thích nghi của hệ tuần hoàn thai nhi đối với tình trạng thiếu oxy máu. Quan trọng hơn cả, có hai dạng kiểu hình của FGR, đó là khởi phát sớm và khởi phát muộn, đặc trưng bởi các dạng vận tốc Doppler khác nhau được đề cập bên dưới.

#### *Tính điểm trắc đồ lý sinh - BPP score*

Điểm BPP bao gồm đánh giá kết hợp giữa trương lực thai, cử động toàn thân, cử động hô hấp, thể tích nước ối và hoạt động động tim thai. Điểm BPP có thể tiên lượng cả pH máu thai nhi và kết cục thai. Mối quan hệ giữa thay đổi điểm BPP và pH máu thai dường như hằng định suốt thai kì. Điểm  $\leq 4$  có liên quan với pH  $\leq 7.2$ , trong khi điểm  $\leq 2$  có độ nhạy lên tới 100% phản ánh thiếu oxy máu. Mối liên quan này vẫn còn có ý nghĩa cao thậm chí khi sử dụng điểm BPP đơn giản chỉ dựa vào đánh giá nhịp tim thai và thể tích nước ối.

#### *Đo CTG và dao động nội tại ngắn hạn STV*

Một biểu đồ CTG đáp ứng có thể loại trừ được tình trạng thiếu oxy máu thai nhi. Dao động nội tại ngắn hạn – STV là một thông số lý sinh thu được từ máy đo CTG số hóa, có thể phản ánh được chức năng hệ thần kinh tự động. Trong bối cảnh FGR kèm biểu hiện thiếu oxy máu nặng thì hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và đối giao cảm bị thay đổi dẫn đến làm cho dao động nội tại thai nhi giảm xuống, và do đó làm giảm STV.

CTG số hóa và đánh giá STV đã được kiểm duyệt bằng các xét nghiệm xâm lấn để đo thiếu oxy máu thai nhi và nhiễm toan, thể hiện đây là một công cụ đo khách quan. Quan sát bằng mắt thường trên CTG truyền thống không cung cấp các thông tin giống với CTG số hóa, khi mà CTG truyền thống thể hiện sự đánh giá chủ quan phần lớn.

#### *Các chất chỉ điểm sinh học*

Các chất chỉ điểm sinh học có vai trò đầy tiềm năng trong sàng lọc, chẩn đoán và điều trị các bệnh lý bánh nhau có liên quan đến rối loạn huyết áp trong thai kì có hoặc không có FGR kèm theo. Những yếu tố có nguồn gốc từ bánh nhau đã được nghiên cứu,

bao gồm các protein như microRNA và mRNA. Một vài protein bánh nhau như PAPP-A, là những marker thể hiện chức năng bánh nhau trong quý 1 thai kì, mặc dù khả năng tiên đoán của nó còn hạn chế.

Tỷ số sFlt-1/PIGF đã được đề xuất như là một yếu tố tiên lượng ngắn hạn để loại trừ tiền sản giật ở những phụ nữ bị nghi ngờ trên lâm sàng. Mặc dù một vài báo cáo gợi ý rằng việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF có thể hữu ích trong việc điều trị và chẩn đoán phân biệt hai tình trạng SGA và FGR, còn thiếu những dữ liệu thử nghiệm can thiệp để dừng các khuyến cáo sử dụng những xét nghiệm này để hỗ trợ cho hình ảnh siêu âm. Bàn luận về nghiên cứu sớm sử dụng những markers này trong sàng lọc SGA và FGR vượt ra ngoài mục tiêu của bài này.

### *Khuyến cáo*

- Một mình kích thước thai nhi không đủ để phát hiện ra các trường hợp FGR, trừ khi AC hoặc EFW dưới bách phân vị thứ 3 (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: C**).
- Giảm tốc độ tăng trưởng với giảm AC hoặc EFW  $> 2$  tứ phân vị hoặc  $> 50$  bách phân vị (từ bách phân vị thứ 70 đến hoặc dưới bách phân vị thứ 20), thì các nhà lâm sàng cần chú ý có khả năng thai bị FGR (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: C**).
- Doppler dòng chảy trong tuần hoàn tử cung - nhau và nhau – thai có thể được sử dụng để phân biệt giữa SGA và FGR (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
- Đánh giá bằng đa mô hình được khuyến cáo để ghi nhận những thai kì nghi ngờ FGR. Đo CTG số hóa hoặc BPP nên được sử dụng kết hợp với đo Doppler vận tốc dòng chảy (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: A**).

### **Định nghĩa thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm và khởi phát muộn**

Có hai kiểu hình chính của FGR được phân biệt qua nhiều khía cạnh, như là tỷ lệ hiện có, tiên lượng bằng siêu âm quý 1, tuổi thai lúc khởi phát bệnh, hình ảnh giải phẫu bệnh bánh nhau, đo Doppler vận tốc, bệnh lý mẹ liên quan, độ nặng và kết cục chu sinh. Bảng 1 thể hiện hai đặc tính chính của hai kiểu hình FGR này, đã định nghĩa FGR khởi phát sớm và khởi phát muộn dựa vào quan sát một kiểu hình thường xuyên từ thai sớm đến gần đủ tháng.

Phân biệt giữa FGR khởi phát sớm và khởi phát muộn thường dựa trên chẩn đoán trước hoặc sau 32 – 34 tuần thai. Mặc dù đánh giá siêu âm Doppler dường như giúp phân biệt rõ ràng hơn về tuổi thai giữa hai dạng kiểu hình FGR có liên quan tới tiền sản giật và kết cục chu sinh bất lợi, thai 32 tuần dường như là cut-off tuổi thai tối ưu để chẩn đoán và đưa ra phân loại hợp lý cho hai dạng kiểu hình FGR. Với ngưỡng cắt tuổi thai này, phần

lớn được đồng ý như là một tiêu chuẩn để phân biệt giữa FGR khởi phát sớm và khởi phát muộn và được sử dụng trong nội dung bài này.

Định nghĩa FGR thay đổi giữa các hướng dẫn và nhóm tác giả khác nhau. Tiêu chuẩn này được đề xuất bởi đồng thuận Delphi, thể hiện định nghĩa rõ ràng nhất của FGR (Bảng 2). Trong các nghiên cứu kiểm chứng gần đây, việc áp dụng tiêu chuẩn này được so sánh với tiêu chuẩn định nghĩa FGR có cân nặng dưới bách phân vị thứ 10 bằng cách sử dụng tiêu chuẩn tăng trưởng Hadlock, để tiên lượng kết cục chu sinh xấu. Nghiên cứu thuần tập này kéo dài về độ rộng tuổi thai và hai định nghĩa đã được thực hiện để so sánh, cho thấy tiêu chuẩn Delphi có liên quan đến việc cải thiện tiên lượng kết cục chu sinh.

### *Khuyến cáo*

- Có hai dạng kiểu hình FGR, khởi phát sớm và muộn, được đặc trưng bởi sự khác nhau về lâm sàng, siêu âm và đặc tính bệnh học (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: D**).
- Các tác giả trong hướng dẫn của ISUOG khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn Delphi để định nghĩa cho các thai FGR (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

### *Đo vận tốc Doppler mạch*

Mặc dù đo Doppler đã được sử dụng trong thực hành sản khoa gần 4 thập kỷ vừa qua, nhưng không có một đồng thuận chung nào cho những thông số, ngưỡng cắt và/hoặc giới hạn tham chiếu để sử dụng. Những đặc điểm này được áp dụng khi cần đánh giá định lượng, như là đánh giá mất hoặc đảo ngược sóng a của ống tĩnh mạch hay mất hoặc đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương của động mạch rốn. Hướng dẫn quốc tế về việc thực hiện đo vận tốc Doppler mạch thai nhi và tử cung – nhau đã được cung cấp bởi ISUOG.

Không có một sự thống nhất nào đáng kể trong nghiên cứu được báo cáo về giới hạn tham chiếu đối với các chỉ số của Doppler động mạch não giữa, động mạch rốn và các tỷ số của nó, ít nhất một phần nào đó nó có thể giải thích sự khác biệt trong giới hạn tham chiếu đã được báo cáo. Thậm chí giữa các nghiên cứu có chỉ số HMQ cao, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về định nghĩa “bình thường” và trong giới hạn bình thường. Một nghiên cứu gần đây đánh giá 10 bài báo có chỉ số trích dẫn cao nhất cung cấp giới hạn tham chiếu cho chỉ số PI động mạch não giữa và PI động mạch rốn và tỷ số CPR, đã nhận thấy những sự khác biệt lớn về giá trị giới hạn tham chiếu Doppler, thay đổi lên tới 50% của giá trị cut-off bách phân vị thứ 5 của PI động mạch rốn lúc thai đủ tháng. Cũng giống như vậy, nghiên cứu này nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong cut-off của PI động mạch rốn trên bách phân vị 95 (20-24%) và CPR dưới bách phân vị thứ 5 (15-35%). Sự khác biệt lớn đã được báo cáo về những giới hạn tham chiếu được sử dụng trong đo đặc sinh trắc, thông số Doppler và cân nặng lúc sinh, thậm chí ở mức độ quốc

gia nơi có các trung tâm chuyên sâu về điều trị FGR, có thể ảnh hưởng sâu sắc đến chẩn đoán và điều trị FGR.

Một lý do khác là thiếu sự chuẩn hóa về đo vận tốc Doppler mạch định lượng, và không có sự thống nhất trong các chỉ số Doppler được sử dụng, đặc biệt trong các nghiên cứu. Ví dụ, việc tái phân bố dòng chảy mạch máu não có thể được xác định thông qua PI động mạch não giữa dưới ngưỡng bách phân vị (thứ 5 hoặc thứ 10), hoặc Z-scores hoặc MoM, hoặc có thể được xác định khi chỉ số UCR hoặc CRP trên hoặc dưới ngưỡng bách phân vị, Z-scores, tương ứng. Đồng thuận Delphi xác định CRP dưới bách phân vị thứ 5 và PI động mạch rốn trên bách phân vị 95 như là một tiêu chuẩn Doppler để xác định thai bị FGR. Tỷ số được sử dụng là tỷ số giữa PI động mạch não giữa với PI động mạch rốn (CRP và UCR), thay vì sử dụng đơn lẻ từng chỉ số, chúng cho thấy có độ nhạy cao đối với thai thiếu oxy và có liên quan lớn đối với kết cục chu sinh xấu. CPR thường được báo cáo trong các nghiên cứu hơn là UCR. Một nghiên cứu khuyên rằng UCR có thể cho phép phân biệt tốt hơn những trường hợp có giới hạn bất thường đối với FGR khởi phát sớm so với CRP. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng không có một bằng chứng mạnh nào trong việc ưu tiên sử dụng một trong hai chỉ số.

Có sự thay đổi lớn trong giới hạn tham chiếu Doppler và các chỉ số được sử dụng, với sự tác động lớn trên lâm sàng vào việc chẩn đoán chu sinh, theo dõi và thời gian quyết định cho sinh, và so sánh những chỉ số giữa các nghiên cứu, hiệu quả lâm sàng và phác đồ điều trị và nhiều mảng khác. Bàn luận về giới hạn tham chiếu để sử dụng cho chẩn đoán và điều trị FGR vượt quá giới hạn nội dung của bài này. Tuy nhiên, những sự khác biệt này nên được tìm hiểu và có hành động cần thiết để thống nhất các chỉ số Doppler, ngưỡng cắt và giới hạn tham chiếu trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu. Bảng S1 tóm tắt hầu hết các nghiên cứu đã báo cáo về bảng tham chiếu cho động mạch não giữa và tỷ số của nó.



**Bảng 1.** Những đặc điểm lâm sàng chính của thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm và khởi phát muộn

<b>Đặc điểm</b>	<b>FGR khởi phát sớm</b>	<b>FGR khởi phát muộn</b>
Khó khăn lâm sàng chủ yếu	Điều trị	Phát hiện
Tỷ lệ hiện hành	30%	70%
Tuổi thai lúc khởi phát	<32 tuần	≥32 tuần
Đặc điểm siêu âm	Thai có thể rất nhỏ	Thai không cần thiết phải rất nhỏ
Đo vận tốc Doppler dòng máu	Những thay đổi phổ Doppler có thể bao gồm động mạch rốn, động mạch não giữa và ống tĩnh mạch	Tái phân bố tuần hoàn não
Trắc đồ lý sinh - BPP	Có thể bất thường	Có thể bất thường
Các rối loạn tăng huyết áp thai kì	Thường gặp	Không thường gặp
Xét nghiệm mô bệnh học bánh nhau	Sự xâm nhập kém của bánh nhau, bất thường động mạch xoắn, kém tưới máu mẹ	Các xét nghiệm bánh nhau ít đặc hiệu, chủ yếu là thay đổi sự khuếch tán
Tử suất chu sinh	Cao	Thấp
Tình trạng huyết động tim mạch mẹ	Cung lượng tim thấp, đề kháng mạch máu ngoại vi cao	Những thay đổi về tim mạch mẹ ít rõ ràng

**Bảng 2.** Định nghĩa của thai chậm tăng trưởng (FGR) khởi phát sớm và khởi phát muộn khi không có bất thường bẩm sinh, dựa vào đồng thuận quốc tế Delphi

<b>Khởi phát sớm:</b> Tuổi thai < 32 tuần, khi không có bất thường bẩm sinh	<b>Khởi phát muộn:</b> Tuần thai ≥ 32 tuần, khi không có bất thường bẩm sinh
AC/EFW dưới bách phân vị thứ 3 hoặc UA-AEDF	AC/EFW dưới bách phân vị thứ 3
Hoặc	Hoặc ít nhất hai trong 3 tiêu chuẩn sau
1. AC/EFW dưới bách phân vị thứ 10 kết hợp với 2. UtA-PI trên bách phân vị thứ 95 và/hoặc 4. UA-PI trên bách phân vị thứ 95	1. AC/EFW dưới bách phân vị thứ 10  3. AC/EFW cắt ngang bách phân vị thứ 2 trên biểu đồ tăng trưởng 2. CPR dưới bách phân vị thứ 5 hoặc UA-PI trên bách phân vị thứ 95

UA-AEDF, mất sóng cuối tâm trương động mạch rốn, UtA-PI, chỉ số PI của động mạch tử cung, UA-PI, chỉ số PI của động mạch rốn.

## **FGR khởi phát sớm**

Thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm liên quan đặc biệt với kém phân bố mạch máu bánh nhau, đặc trưng bởi tình trạng chuyển dạng bất thường của các động mạch xoắn của tử cung, các biểu hiện bệnh lý của các gai nhau và xuất hiện nhiều vị trí thiếu máu tại bánh nhau. Những biểu hiện này còn được gọi là “suy bánh nhau” và tạo nên cơ sở cho tình trạng thai chậm tăng trưởng do nhau thai. Tình trạng thiếu máu mạn tính của các gai nhau làm giảm phóng thích PlGF và tăng tiết quá mức sFlt-1 từ các hợp bào, do đó dẫn đến sự tăng lên của tỷ số sFlt-1/PlGF, điển hình của FGR khởi phát sớm và các rối loạn huyết áp có liên quan tới thai kì. Tăng PI của Doppler động mạch rốn đặc trưng xuất hiện trước một loạt các thay đổi của Doppler, thay đổi nhịp tim thai, và biến đổi BPP, với tình trạng tổn thương tim mạch tiến triển giai đoạn cuối gây ra bởi tình trạng thiếu oxy máu nặng và nhiễm toan chuyển hóa. Bất thường động mạch tử cung, động mạch rốn và động mạch não giữa đại diện cho sự thay đổi sớm của FGR khởi phát sớm và có thể biểu hiện trong nhiều tuần trước khi các biến cố tim mạch và chuyển hóa nặng diễn ra. Mặc dù mất sóng cuối tâm trương động mạch rốn thể hiện tình trạng xấu dần của chức năng tử cung nhau thì nó vẫn xảy ra trước sự xấu dần của thai, và việc tiến triển đến tình trạng đảo ngược sóng cuối tâm trương có thể diễn ra chậm sau đó. Tuy nhiên, tốc độ và độ nhanh của sự thay đổi Doppler động mạch rốn, từ tăng đề kháng dòng chảy đến mất sóng cuối tâm trương, quyết định tốc độ xấu dần của thai. Sự nặng dần lên sau đó của thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm được đặc trưng bởi suy bánh nhau nặng, phản ánh thông qua sóng cuối tâm trương của động mạch rốn và sự xấu dần của suy chức năng tim mạch và chuyển hóa chung phản ánh thông qua ống tĩnh mạch (mất hoặc đảo ngược sóng a). Sự xấu dần của hệ tim mạch có thể xảy ra trước hoặc diễn ra song song với sự thay đổi của STV, cuối cùng biểu lộ bằng điểm BPP, nhịp giảm lặp lại tự phát trên CTG và thai lưu.

Hiện tại, không có một phương pháp nào hiệu quả trong điều trị FGR khởi phát sớm, mặc dù những hiểu biết và điều trị đối với tiền sản giật nặng có thể giúp kéo dài thai kì cho một vài thai phụ có thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm. Việc sử dụng steroids đúng thời điểm, sau đó dùng magnesium sulfate, đưa tới trung tâm chuyên sâu và đánh giá phương thức sinh an toàn nhất là vấn đề quan trọng trong điều trị những trường hợp FGR khởi phát sớm. Cuối cùng, việc cho sinh thể hiện đó chỉ là một lựa chọn điều trị cho FGR khởi phát sớm mà thôi, để dự phòng các trường hợp diễn biến nặng do hạ oxy máu và toan chuyển hóa có thể dẫn đến các bệnh suất và tử suất chu sinh. Mặt khác, quyết định cho sinh phải cân bằng với các bất lợi do sinh non gây ra. Điều này phức tạp do thực tế thì thai nhi đang bị chậm tăng trưởng thì đó là một yếu tố nguy cơ độc lập gây ra các biến cố bất lợi có liên quan đến sinh non, do đó gây ra các biến cố thậm chí không lường

trước được. Điều này nhấn mạnh thực tế rằng, những thai nhi có chậm tăng trưởng khởi phát sớm, khả năng sống sót sơ sinh trên 50% sau 26 tuần đầu, chậm hơn hai tuần so với một thai phát triển tốt. Trong bài này, việc theo dõi tối ưu và thời gian cho sinh là cực kỳ quan trọng trong điều trị FGR khởi phát sớm.

### *Theo dõi như thế nào*

Một khi FGR khởi phát sớm được chẩn đoán hoặc nghi ngờ, những thai phụ này nên được theo dõi và điều trị tại các đơn vị chuyên sâu về chăm sóc tiền sản và sơ sinh theo một phác đồ điều trị soạn sẵn. Tư vấn điều trị đa mô thức bởi các nhà sơ sinh và chuyên gia về bà mẹ và bào thai là quan trọng. Bằng chứng từ nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên TRUFFLE cho thấy rằng việc theo dõi và thời gian cho sinh theo một phác đồ nhất định bao gồm Doppler ống tĩnh mạch và bằng máy đo CTG số hóa tạo ra những kết cục tốt hơn dự kiến. Lưu ý rằng máy đo CTG số hóa không phải lúc nào cũng có sẵn hay được sử dụng một cách thường quy. Trong những trường hợp này, cùng với đánh giá Doppler thì đánh giá bằng CTG truyền thống và đánh giá điểm BPP nên được thực hiện. Việc mất đi cử động toàn thân thai nhi có liên quan với thay đổi chỉ số Doppler ống tĩnh mạch có thể tiên lượng pH dây rốn  $< 7.2$ , trong khi mất trương lực thai có liên quan tới pH  $< 7.00$  hoặc kiềm dư  $< -12\text{mEq/L}$ .

Tần suất theo dõi nên dựa theo mức độ nặng của FGR và bất thường động mạch rốn. Sự xấu dần của đo Doppler động mạch rốn cảnh báo nên theo dõi tích cực mỗi 2 – 3 ngày khi có tình trạng mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương của động mạch rốn. Không có một đồng thuận nào về tần suất theo dõi, tuy nhiên chiến lược điều trị đã được mô tả ở đây. Doppler động mạch não giữa là một trong những thông số đầu tiên thay đổi bất thường trong FGR khởi phát sớm. Dường như có một mối liên quan yếu giữa chỉ số PI động mạch não giữa thấp với kết cục thai kỳ và giữa chỉ số PI động mạch não giữa thấp với UCR cao và kết cục phát triển hệ thần kinh bất lợi trong 2 năm đầu. Tuy nhiên, tuổi thai khi sinh và cân nặng thai có ảnh hưởng rất lớn đến những kết cục này. Do đó, Doppler động mạch não giữa dường như sẽ giúp hướng dẫn việc theo dõi trước 32 tuần thai nhưng không có bằng chứng nào cho thấy rằng nó được sử dụng để xác định thời điểm cho sinh.

Khoảng 70% những thai phụ có thai nhi FGR khởi phát sớm có phát triển các rối loạn huyết áp thai kỳ, chủ yếu là tiền sản giật. Do đó, việc đánh giá huyết áp thường quy và theo dõi tỷ số protein niệu/creatinine và chức năng gan thận cơ bản ở những sản phụ không có triệu chứng có thai nhi FGR khởi phát sớm được khuyến cáo. Mặc dù, xét nghiệm PIGF vẫn có hữu ích, giá trị của những chất chỉ điểm sinh học này trong chẩn

đoán và điều trị FGR ở những thai thai phụ không có tăng huyết áp vẫn còn chưa được hiểu rõ.

#### *Dự phòng corticosteroids*

Tất cả những hướng dẫn hiện nay đối với FGR khởi phát sớm đều khuyến cáo sử dụng dự phòng corticosteroids để dự phòng hội chứng suy hô hấp sơ sinh nếu việc sinh có khả năng xảy ra trước 34 tuần 0 ngày. Tuy nhiên, RCOG khuyến cáo dự phòng corticosteroids lên tới 35 tuần 6 ngày. Mặc dù có khuyến cáo này, nhưng không có một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên nào được thực hiện để chứng minh lợi ích của corticosteroids đối với thai non tháng dành cho những thai nhi có chậm tăng trưởng sớm, những thai mà khả năng chuyển hóa corticosteroids giảm do bánh nhau nhỏ và vẫn còn có nồng độ cao corticosteroids thượng thận nội sinh có thể gây tổn thương chất trắng của não và quá trình myelin hóa. Những thai nhi có mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương, việc tăng theo dõi hằng ngày được đặt ra trong quá trình tiêm steroids.

#### *Dự phòng magnesium sulfate*

Có bằng chứng tốt về lợi ích của magnesium sulfate để bảo vệ hệ thần kinh thai nhi trong vấn đề chuyển dạ sinh non, tuy nhiên ngưỡng tuổi thai chính xác để sử dụng vẫn còn chưa biết rõ. Có rất nhiều hướng dẫn và nghiên cứu khuyến cáo sử dụng magnesium sulfate để bảo vệ hệ thần kinh thai nhi, mặc dù thời gian sử dụng rất thay đổi, như khoảng < 32 - 33 tuần, < 32 tuần, < 30 tuần hoặc < 29 tuần. Thiếu bằng chứng liên quan đến tuổi thai tối ưu dự phòng magnesium sulfate để cho phép áp dụng một cách thống nhất giữa các nước, chúng tôi khuyến cáo nên sử dụng tùy vào từng hướng dẫn tại chỗ hoặc của từng quốc gia.

#### *Cho sinh khi nào và bằng cách nào*

Một nghiên cứu tiền cứu quốc tế lớn đa trung tâm đã cung cấp bằng chứng đối với tuổi thai sớm tại thời điểm sinh và cân nặng khi sinh thấp là những thông số lượng giá ban đầu ảnh hưởng xấu đến kết cục sơ sinh thấp đối với thai nhi FGR khởi phát sớm. Do đó, đối với thai cực non (< 27 tuần) và cân nặng cực thấp (< 600g), việc kéo dài thai kỳ từng ngày sẽ cải thiện khả năng sống sơ sinh lên khoảng từng 2%. Sau 27 tuần, thông số Doppler ống tĩnh mạch trở nên như là một yếu tố tiên lượng cho kết cục sơ sinh.

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đầu tiên về thời gian cho sinh đối với FGR là nghiên cứu GRIT. Nghiên cứu này đánh giá ảnh hưởng của việc cho sinh ngay tức thì so với điều trị theo dõi khi các nhà lâm sàng không chắc chắn về thời điểm cho sinh tối ưu đối với những thai nhi có nguy cơ này. Ở nghiên cứu này, trung vị thời gian cho sinh là

khoảng 4.9 ngày ở nhóm điều trị theo dõi so với 0.9 ngày ở nhóm điều trị cho sinh ngay, cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kết cục phát triển thần kinh sau 2 năm giữa hai nhóm.

Nghiên cứu TRUFFLE là một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn nhất về thời gian cho sinh đối với FGR khởi phát sớm dựa vào ba hướng: Thay đổi Doppler ống tĩnh mạch sớm (PI > 95 bách phân vị), thay đổi Doppler ống tĩnh mạch muộn (sóng a ngang hoặc dưới đường cơ bản) và STV nhịp tim thai giảm trên máy đo CTG số hóa (STV < 3.5ms trước 29 tuần và < 4.0ms những tuần sau đó). Nghiên cứu cho thấy, trong cả 3 nhóm này, tiêu chuẩn liên quan tới an toàn được áp dụng như là một chỉ định tuyệt đối cho sinh, và được thể hiện bằng nhịp giảm dai dẳng lặp lại tự nhiên trong cả ba nhóm này hoặc bằng STV < 2.6ms tại thời điểm 26 tuần 0 ngày đến 28 tuần 6 ngày và < 3.0ms lúc 29 tuần 0 ngày đến 31 tuần 6 ngày trong nhóm ống tĩnh mạch. Phác đồ được khuyến cáo cho sinh nếu đảo ngược sóng cuối tâm trương xảy ra sau 30 tuần hoặc nếu có mất sóng cuối tâm trương sau 32 tuần. Nhìn chung, nghiên cứu TRUFFLE cung cấp bằng chứng về thời gian sinh dựa trên Doppler ống tĩnh mạch kết hợp với tiêu chuẩn an toàn trên máy đo CTG cải thiện kết cục phát triển thần kinh lâu dài (sau 2 năm) đối với những trẻ sơ sinh sống. Tiêu chuẩn an toàn dựa vào STV trên máy CTG số hóa cân nhắc đặt ở mức thấp ở hai nhóm ống tĩnh mạch một cách ngẫu nhiên. Biểu đồ 1 biểu hiện phác đồ được khuyến cáo bởi nghiên cứu TRUFFLE về việc theo dõi và điều trị những thai phụ có FGR khởi phát sớm. Mặc dù sự thật rằng dữ liệu từ nghiên cứu TRUFFLE cho thấy những kết quả tốt hơn dự kiến về khía cạnh khả năng sống sót của thai nhưng không đề cập tới tổn thương hệ thần kinh (chiếm 82% trẻ), tuổi thai tại thời điểm nghiên cứu và tại thời điểm sinh và cân nặng khi sinh có liên quan mạnh đến kết cục xấu của thai kì. Điều quan trọng cần nhấn mạnh là những kết cục giống với nghiên cứu TRUFFLE có thể được nhân lên chỉ bằng cách sử dụng chiến lược theo dõi và tiêu chuẩn quyết định sinh dựa trên việc kết hợp Doppler ống tĩnh mạch và CTG số hóa.

Nếu CTG số hóa không có sẵn hoặc không sử dụng, thời điểm sinh nên dựa vào việc kết hợp giữa chỉ số đo vận tốc Doppler (chủ yếu là ống tĩnh mạch trước 30 tuần) và đo CTG truyền thống, hoặc BPP tùy vào nơi sử dụng. Sự xuất hiện các nhịp giảm lặp lại tự nhiên thì đó là chỉ định của cho sinh. Tuy nhiên, khi phân tích hoạt động tim thai trên CTG truyền thống, tuổi thai và độ trưởng thành của thai tương ứng nên được phân tích kèm theo. Cũng giống như vậy, chỉ định cho sinh tuyệt đối đó là tình trạng mẹ (ví dụ tiền sản giật nặng, sản giật, hội chứng HELLP) hoặc tình trạng cứu cứu sản khoa như nhau bong non.

Mối liên quan mạnh giữa suy bánh nhau nặng và tình trạng thiếu oxy máu thai nhi, mổ lấy thai theo chương trình được chỉ định trong hầu hết các trường hợp FGR khởi phát sớm. Quan trọng đó là việc cho sinh được chỉ định dựa trên những chỉ định của mẹ, các rối loạn tăng huyết áp do thai kì, điều này có thể tác động xấu đến kết cục chu sinh và kết cục mẹ.

### *Khuyến cáo*

- Những sản phụ FGR khởi phát sớm nên được theo dõi và điều trị tại đơn vị chuyên sâu nơi có khả năng chăm sóc sơ sinh tích cực (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Điều trị đa mô thức được chỉ định bởi các nhà sơ sinh và chuyên gia về bà mẹ và thai nhi (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Đánh giá bằng nhiều phương pháp, bao gồm CTG và siêu âm động mạch rốn, động mạch não giữa và đánh giá Doppler ống tĩnh mạch được khuyến cáo (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: A**).
- Khi CTG số hóa có sẵn, STV nên là thông số chính được phân tích (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: A**).
- Việc theo dõi nên được lên kế hoạch dựa vào mức độ nặng của FGR và sự thay đổi của Doppler động mạch rốn (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
- Việc cho sinh nên được dựa vào các đánh giá chỉ số lý sinh hoặc chỉ định của mẹ sau:
  - + Tại bất kỳ tuổi thai nào: Có hiện diện các chỉ định của mẹ (như tiền sản giật, hội chứng HELLP) hoặc cấp cứu sản khoa đòi hỏi phải cho sinh ngay (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
  - + Tuổi thai từ 24 tuần 0 ngày đến 25 tuần 6 ngày: Điều trị theo cá nhân hóa (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
  - + Nếu  $\geq 26$  tuần 0 ngày, cho sinh nếu có bất kỳ biểu hiện sau đây:
    - . Nhịp giảm tự nhiên dai dẳng lặp lại (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: A**).
    - . Điểm BPP thay đổi (điểm  $\leq 4$ ) (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
  - + Từ 26 tuần 0 ngày đến 28 tuần 6 ngày: Cho sinh nếu sóng a ống tĩnh mạch ngang hoặc dưới đường cơ bản hoặc STV  $< 2.6\text{ms}$  (**MỨC KHUYẾN CÁO: A**).
  - + Từ 29 tuần 0 ngày đến 31 tuần 6 ngày: Cho sinh nếu sóng a của ống tĩnh mạch ngang hoặc dưới đường cơ bản hoặc STV  $< 3.0\text{ms}$ . (**MỨC KHUYẾN CÁO: A**).
  - + Từ 32 tuần 0 ngày đến 33 tuần 6 ngày (cho phép sau 30 tuần 0 ngày): Cho sinh nếu có đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn hoặc STV  $< 3.5\text{ms}$  (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
  - +  $\geq 34$  tuần 0 ngày (cho phép sau 32 tuần 0 ngày): Cho sinh nếu mất sóng cuối tâm trương động mạch rốn hoặc STV  $< 4.5\text{ms}$  (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
- Dự phòng corticosteroids được khuyến cáo nếu quyết định cho sinh trước 34 tuần 0 ngày (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO: B**).
- Mô lấy thai có chọn lọc được khuyến cáo nếu có một hoặc hơn các bất thường sau: STV trên CTG số hóa bất thường, thay đổi Doppler ống tĩnh mạch, mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương động mạch rốn, BPP thay đổi, các chỉ định của mẹ (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

**Chẩn đoán FGR khởi phát sớm:**

- Đơn thai
- 26 - 32 tuần
- Không có bất thường rõ, nhiễm trùng sơ sinh hoặc bất thường nhiễm sắc thể
- AC dưới bất phân vị thứ 10
- Chỉ số PI Doppler động mạch rốn trên bách phân vị thứ 95
- DV dương
- CTC số hóa (cCTG):
  - + 26 + 0 đến 28 tuần + 6:  $STV \geq 2.6ms$
  - + 29 + 0 đến 31 + 6 tuần:  $STV \geq 3ms$
  - + Không có nhịp giảm lặp lại

**Quyết định điều trị tích cực?**

**Không:** Điều trị tùy theo mỗi phác đồ tại mỗi nơi và nguyện vọng gia đình

**Có:** Bắt đầu tiến hành theo dõi mẹ và thai

- Đo PI động mạch rốn, DV và đo cCTG 1 sau giờ
- Theo dõi mẹ về tiền sản giật

**Đánh giá các tiêu chuẩn cho sinh:**

**Thay đổi DV muộn**

- Sóng a ngang hoặc dưới đường cơ bản

**Đo CTG số hóa**

- 26 + 0 đến 28 + 6 tuần:  $STV < 2.6ms$
- 29 + 0 đến 31 + 6 tuần:  $STV < 3ms$
- Nhịp giảm lặp lại dai dẳng tự nhiên

**Doppler động mạch rốn**

- $\geq 32 + 0$  tuần, EDF động mạch rốn đảo ngược (cho phép sau 30 tuần)
- $\geq 34 + 0$  tuần, EDF động mạch rốn đảo ngược (cho phép sinh sau 32 tuần)

**Chỉ định của mẹ**

- Protocol tại chỗ, tiền sản giật nặng, hội chứng HELLP

**Đủ tiêu chuẩn cho sinh:**  
Cho sinh sau khi đã dùng steroids

**Không đạt tiêu chuẩn sinh:**

Theo dõi lại sau ít nhất mỗi hai ngày

Biểu đồ thể hiện phác đồ được khuyến cáo bởi nghiên cứu TRUFFLE để theo dõi và điều trị những thai phụ được chẩn đoán sớm FGR. AC, là chu vi vòng bụng. cCTG, đo CTG số hóa. DV, ống tĩnh mạch. EDF, dòng chảy cuối tâm trương. PI, chỉ số xung mạch. STV, dao động nội tại ngắn.

## Thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn

Sinh lý bệnh của thai FGR khởi phát muộn khác so với FGR khởi phát sớm. FGR khởi phát muộn đặc trưng bởi những tổn thương nhỏ và khu trú hơn tại bánh nhau và/hoặc thay đổi khả năng khuếch tán dinh dưỡng và oxy. Hậu quả là những sự thay đổi của Doppler động mạch rốn và hệ tĩnh mạch là ít gặp và dẫn đến không thể phát hiện phần lớn các trường hợp FGR khởi phát muộn hoặc không thể tiên lượng được kết cục của những thai nhi này. Có rất nhiều nghiên cứu đã nhận thấy rằng có mối liên quan giữa việc dẫn động mạch não giữa (giảm chỉ số PI động mạch não giữa) hoặc sự thay đổi của tỷ số của PI động mạch não giữa/PI động mạch rốn với kết cục chu sinh xấu hơn, bao gồm thai lưu, nguy cơ cao phải mổ lấy thai, và tăng nguy cơ bất thường trong phát triển hệ thần kinh lúc sinh và lúc 2 tuổi đầu. Tỷ số được sử dụng là tỷ số PI động mạch não giữa và PI động mạch rốn (CPR và UCR) có thể giúp phát hiện những sự thay đổi tinh tế giữa tưới máu bánh nhau và tưới máu não, điều này không thể thực hiện nếu chỉ sử dụng một thông số đơn thuần. Hơn thế nữa, việc đánh giá CPR có thể cải thiện việc tiên lượng kết cục thai kì.

Chỉ số lý sinh ở FGR khởi phát sớm bao gồm thay đổi cử động thở, giảm lượng nước ối và mất tim thai đáp ứng trên CTG truyền thống. Tuy nhiên, những thai nhi có FGR khởi phát muộn dường như BPP trở nên bất thường chỉ xuất hiện ngắn trước khi thai bị lưu, và do đó, nó không hữu dụng trong việc xác định các khoảng theo dõi.

Mặc dù biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn FGR khởi phát sớm, nhưng FGR khởi phát muộn vẫn còn liên quan tới các kết cục chu sinh xấu và khả năng học tập lâu dài còn xấu. Trong nghiên cứu TRUFFLE, nguy cơ kết cục phát triển thần kinh xấu của những thai nhi sinh trước 32 tuần vẫn còn đó cho tới khi đủ tháng. Điều này do nhiều yếu tố. Sinh lý bệnh của FGR khởi phát muộn vẫn còn chưa được hiểu rõ và điều này có thể do tỷ lệ phát hiện thấp những thai chậm tăng trưởng gần đủ tháng này. Hơn thế nữa, những thai nhi gần đủ tháng dường như giảm khả năng dung nạp với tình trạng thiếu oxy máu hơn, có thể do tốc độ chuyển hóa cao hơn tương đối so với những thai có tuần tuổi nhỏ hơn. Do đó, việc theo dõi thường xuyên đối với những thai FGR khởi phát muộn này được đặt ra giống như các theo dõi của FGR khởi phát sớm.

### *Theo dõi như thế nào*

Tại thời điểm này, chỉ số PI động mạch não giữa và tỷ số của nó với PI động mạch rốn là những thông số Doppler quan trọng nhất để theo dõi FGR khởi phát muộn. Khi có PI động mạch rốn  $> 95$  bách phân vị, cần theo dõi ít nhất một đến hai lần một tuần. Trong một nghiên cứu hồi cứu lớn nhận thấy rằng, những thai FGR sau 34 tuần 0 ngày, thì



khoảng thời gian trung vị giữa PI động mạch não giữa thấp và thai bị lưu là  $\leq 5$  ngày, điều này gợi ý rằng nếu thai nhi chưa có chỉ định sinh trong thời gian này thì việc theo dõi Doppler 2 lần một tuần cần được đặt ra đối với thai sau 34 tuần. Hơn thế nữa, trong một nghiên cứu tương tự, hầu hết 90% những trường hợp thai bị lưu diễn ra trong vòng một tuần trong khi chỉ số BPP bình thường mà có tình trạng dẫn mạch máu não xảy ra, gợi ý rằng BPP có thể kém giá trị trong việc xác định tần suất theo dõi những thai này.

Một vài lo ngại tăng lên liên quan đến mức độ chắc chắn của việc đo PI động mạch não giữa, việc đo chỉ số này nên được thực hiện lại trong vòng 24 giờ để tránh kết quả dương tính giả, đặc biệt khi thời gian cho sinh cần dựa vào những thông số này.

#### *Dự phòng corticosteroids*

Không có một đồng thuận nào hướng dẫn dự phòng corticosteroids ở tuần 34 đến 36. Hầu hết các hướng dẫn đối với thai FGR khuyến cáo dự phòng corticosteroids nếu việc cho sinh có khả năng đặt ra trước 34 tuần 0 ngày, ngoài ra RCOG còn thậm chí khuyến cáo dự phòng corticosteroids lên tới 35 tuần 6 ngày.

#### *Cho sinh khi nào và bằng cách nào*

Không có một đồng thuận quốc tế nào về thời điểm cho sinh đối với thai FGR khởi phát muộn, do thiếu các nghiên cứu thử nghiệm điều trị ngẫu nhiên dựa vào chỉ số Doppler ở những thai này. Thực tế thì những hướng dẫn quốc gia về điều trị FGR vẫn còn biến động cao.

Chỉ những thử nghiệm can thiệp ngẫu nhiên đối với thai FGR tại thời điểm hoặc gần thời điểm thai đủ tháng là nghiên cứu DIGITAT. Nghiên cứu này so sánh hiệu quả của khởi phát chuyển dạ với việc theo dõi đối với đơn thai quá 36 tuần 0 ngày có nghi ngờ FGR. Nghiên cứu này không phân tích bất kỳ đánh giá Doppler nào và chỉ thông số Doppler được báo cáo là mất sóng cuối tâm trương của động mạch rốn (xuất hiện trong 14/650 thai phụ). Theo nghiên cứu này cho thấy việc khởi phát chuyển dạ hay theo dõi thêm nó không ảnh hưởng đến tỷ lệ kết cục sơ sinh xấu hoặc kết cục phát triển hệ thần kinh hay hành vi lúc trẻ 2 năm tuổi, ngoại trừ những trẻ cân nặng sinh dưới 2.3 bách phân vị. Hơn thế nữa, nó không ảnh hưởng đến tỷ lệ sinh thủ thuật hay mổ lấy thai. Trong nhóm khởi phát chuyển dạ, có số trẻ sơ sinh được chuyển đến chăm sóc tích cực mức độ trung bình nhiều hơn, nhưng kết cục này giảm khi chỉ xem xét đối với khởi phát sau 38 tuần. Quan trọng hơn nữa là tỷ lệ trẻ sơ sinh có cân nặng thấp dưới bách phân vị thứ 3 cao hơn ở nhóm được điều trị theo dõi, giống như tỷ lệ phát triển thành tiền sản giật. Dựa vào những phát hiện này, việc khởi phát chuyển dạ đối với thai sau 38 tuần có nghi ngờ FGR không liên quan đến tăng tỷ lệ sinh thủ thuật hoặc mổ lấy thai hoặc kết cục sơ sinh

và trẻ sau 2 tuổi xấu, trong khi điều này dường như liên quan đến giảm tỷ lệ trẻ sơ sinh có cân nặng lúc sinh cực thấp và tỷ lệ tiến triển thành tiền sản giật. Chú ý rằng, những thai nhi đủ tháng có cân nặng dưới bách phân vị thứ 3 có nguy cơ cao nhất bị chết lưu, tỷ lệ khoảng 1:100, và do đó những thai phụ này không nên để quá 37 tuần 6 ngày, phụ thuộc vào đo Doppler. Tất cả những trường hợp thai lưu trong nghiên cứu DIGITAT xảy ra ở những bà mẹ mà mặc dù đã đạt tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu nhưng lại không tham gia (khoảng 1%). Điều này tác động vào tầm quan trọng của việc theo dõi những thai nhi bị chậm tăng trưởng lúc gần hoặc đủ tháng và cho sinh đúng lúc.

Đối với những thai phụ có FGR khởi phát muộn và chỉ số PI động mạch rốn trên bách phân vị 95, quan điểm của các chuyên gia là việc sinh nên được xem xét khi tuần thai vượt quá 36 tuần 0 ngày và không muộn hơn 37 tuần 6 ngày.

Mặc dù tái phân bố mạch máu não có liên quan đến kết cục chu sinh lâu dài hoặc kết cục ngắn hạn xấu, hiện vẫn không có bằng chứng nào cho thấy làm cách nào Doppler động mạch não giữa nên được sử dụng để xác định thời điểm sinh đối với FGR. Tuy nhiên thì những thai phụ có FGR khởi phát muộn và kèm những dấu hiệu tái phân bố tuần hoàn não, thì việc cho sinh nên được xem xét quanh 38 tuần 0 ngày và không muộn hơn 38 tuần 6 ngày. Quan trọng là mỗi một đơn vị có một khuynh hướng và các phác đồ theo dõi chuyên biệt khác nhau, cũng dựa vào kinh nghiệm và nguồn lực từng nơi.

Dựa vào tình huống lâm sàng (số lần sinh, cân nặng ước đoán, chiều dài cổ tử cung), việc khởi phát chuyển dạ có thể được thực hiện, nhưng điều này không được khuyến cáo trong bối cảnh Doppler động mạch rốn xấu (như mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương). Cần theo dõi nhịp tim thai liên tục trong suốt quá trình khởi phát chuyển dạ. Biểu đồ 2 mô tả phương pháp điều trị được đề xuất ở những thai phụ có FGR dựa theo CTG số hóa và đo Doppler.

### *Khuyến cáo*

- Những thai phụ có FGR khởi phát muộn, việc cho sinh nên dựa vào các đánh giá lý sinh hoặc các chỉ định của mẹ bao gồm:
  - + Ở bất kỳ tuổi thai nào, cho sinh nếu có một trong các bất thường sau:
    - . Có nhịp giảm dai dẳng lặp lại tự nhiên (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
    - . BPP thay đổi (điểm  $\leq 4$ ) (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
    - . Chỉ định của mẹ (tiền sản giật nặng, hội chứng HELLP) hoặc cấp cứu sản khoa cần phải chấm dứt thai kỳ (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

. STV trên máy đo CTG số hóa  $< 3.5\text{ms}$  lúc 32 tuần 0 ngày đến 33 tuần 6 ngày và  $< 4.5\text{ms}$  lúc thai  $> 34$  tuần 0 ngày (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**);

. Mất hoặc đảo ngược sóng cuối tâm trương của động mạch rốn (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

+ Từ 36 tuần 0 ngày đến 37 tuần 6 ngày: Cho sinh nếu chỉ số PI động mạch rốn  $> 95$  bách phân vị hoặc AC/EFW  $<$  bách phân vị thứ 3 (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

+ Từ 38 tuần 0 ngày đến 39 tuần 0 ngày: Cho sinh nếu có bằng chứng của tái phân bố mạch máu não hoặc bất kì các biểu hiện nào của FGR (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

- Nếu không có chống chỉ định, thì khởi phát chuyển dạ được chỉ định (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
- Trong quá trình chuyển dạ, theo dõi nhịp tim thai liên tục được khuyến cáo (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

### **Thai nhỏ hơn so với tuổi thai - SGA**

SGA thường được xem là một thai nhi nhỏ đơn thuần và nhìn chung thì là thai khỏe mạnh. Phân loại SGA được áp dụng đối với một thai có cấu trúc bình thường, đo Doppler bình thường. Những trường hợp này, sử dụng biểu đồ tăng trưởng hiệu chỉnh được khuyến cáo để làm giảm tỷ lệ SGA. Tuy nhiên, có bằng chứng gợi ý rằng tuy SGA có Doppler thai và bánh nhau bình thường, có thể bánh nhau đang bị già hóa tiến triển, những dấu hiệu của kém tưới máu bánh nhau, thể tích máu tĩnh mạch rốn thấp, thay đổi huyết động mẹ và có tỷ lệ cao phải mổ lấy thai do thai suy so với những thai nhi có kích thước phù hợp với tuổi thai (AGA). Bằng chứng này đưa ra một câu hỏi là khi thai nhi có SGA thì liệu sự thật rằng những thai nhi này có chịu sự kém tăng trưởng bên dưới hay không, lúc này nó thích nghi với môi trường kém dinh dưỡng và không được phát hiện bằng các công cụ chẩn đoán lý sinh tiêu chuẩn bình thường. Cần những nghiên cứu khác để hiểu hơn về giả thiết này.

#### *Theo dõi như thế nào*

Tại thời điểm chẩn đoán SGA, chỉ số Doppler thai nhi (PI động mạch rốn, PI động mạch não giữa và tỷ số của nó) và Doppler động mạch tử cung nên được đánh giá.

Đối với những trường hợp có SGA muộn (sau 32 tuần), một khi Doppler động mạch tử cung được đánh giá lúc chẩn đoán, thì không cần phải đo Doppler động mạch tử cung lại những lần khám sau, thường thì nó vẫn không đổi từ khi chẩn đoán đến lúc sinh.

Đánh giá sự tăng trưởng 4 tuần một lần được khuyến cáo. Đối với thai SGA muộn có PI động mạch tử cung bất thường, so với nhóm không có bất thường thì có khả năng hơn tiến triển đến tái phân bố não. Thậm chí những thai nhi SGA muộn với PI động mạch tử cung bình thường có thể tiến triển đến tái phân bố não, mặc dù ít gặp hơn, và muộn 1 đến 2 tuần so với hơn những thai có chỉ số PI động mạch tử cung bất thường.

#### *Cho sinh khi nào và bằng cách nào*

Những báo cáo cho thấy rằng việc khởi phát chuyển dạ thường quy lúc thai đủ tháng có thể có nhiều lợi ích hơn là theo dõi thêm về khía cạnh giảm tỷ lệ tử suất chu sinh, không làm tăng tỷ lệ mổ lấy thai hoặc sinh thủ thuật. Điều này đúng đối với thai con mẹ  $\geq 35$  tuổi và quần thể không được chọn lọc.

Nguyên nhân tử vong chu sinh chủ yếu lúc thai đủ tháng là bị thai lưu và một vài thai SGA có thể chịu đựng một mức độ phát triển chậm mà không đủ để được phát hiện bằng các công cụ lý sinh hiện tại đang dùng, điều này có lý do để xem xét cho sinh sau 38 tuần 0 ngày và thai phụ không nên vượt quá 39 tuần 0 ngày, để làm giảm nguy cơ thai chậm tăng trưởng nặng hoặc thai lưu ở những thai được xem là SGA. Khuyến cáo này cũng được hỗ trợ bởi các phát hiện của nghiên cứu DIGITAT. Khởi phát chuyển dạ thích hợp phụ thuộc vào tình huống lâm sàng và theo dõi nhịp tim thai liên tục khi chuyển dạ đối với những trường hợp này.

#### *Khuyến cáo*

- Đo vận tốc Doppler thai nhi nên được thực hiện cả thời điểm chẩn đoán và trong quá trình theo dõi (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
- Trong những trường hợp SGA muộn, đánh giá 4 tuần một lần sự tăng trưởng thai và đánh giá hàng tuần chỉ số PI động mạch rốn, PI động mạch tử cung, CPR và UCR được khuyến cáo (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).
- Khi SGA được phát hiện, việc cho sinh nên được lên kế hoạch từ 38 tuần 0 ngày và thai phụ không nên để vượt quá 39 tuần 0 ngày (**MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO : A**).
- Theo dõi nhịp tim thai liên tục trong quá trình chuyển dạ được chỉ định (**ĐIỂM THỰC HÀNH LOẠI TỐT**).

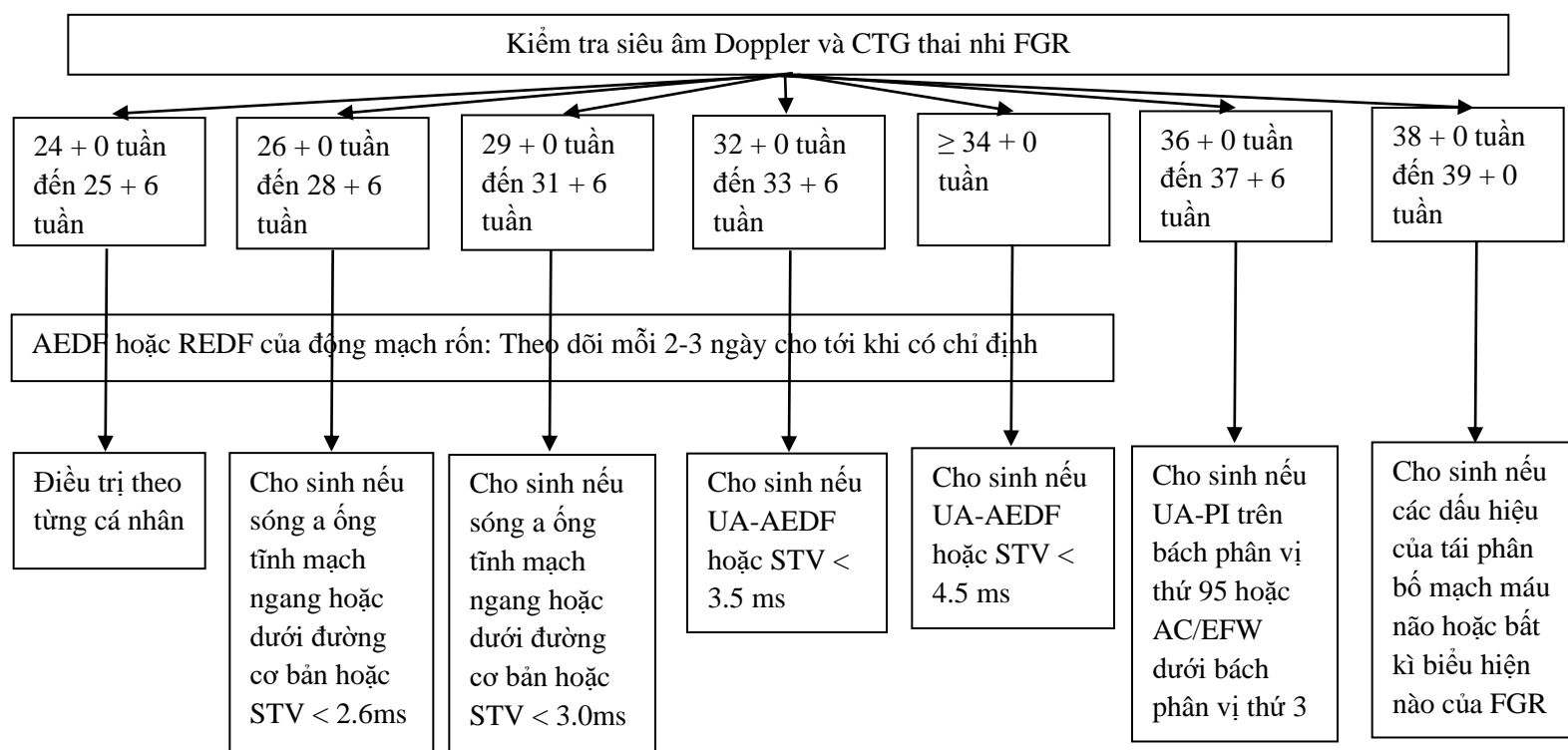
#### *Những điều không biết và cần nghiên cứu*

Đồng thuận Delphi về tiêu chuẩn chẩn đoán FGR là rất quan trọng trong việc thống nhất một định nghĩa về FGR khởi phát sớm và khởi phát muộn. Tuy nhiên, vẫn chưa biết rõ liệu tỷ lệ thai có AC hay EFW dưới bách phân vị thứ 10 kèm chỉ số Doppler động mạch não giữa và động mạch rốn bình thường có thể dẫn đến chậm tăng trưởng như đã được đề cập đến trong những nghiên cứu gần đây. Câu hỏi này cần phải được làm

sáng tỏ. Với giả thiết rằng thậm chí những dấu hiệu của thiếu oxy máu đã xuất hiện thì giai đoạn “tiền lâm sàng” từ lúc thai nhi bị tổn thương đến lúc có giảm cung cấp oxy và dinh dưỡng đến khi đáp ứng lại bằng cách giảm chuyển hóa oxy hóa và tăng trưởng. Có rất nhiều giả thiết liên quan đến tiến trình sinh lý bệnh giảm tăng trưởng của thai, như là tưới máu mẹ lên tử cung không đủ do vượt quá khả năng thích nghi huyết động của người mẹ, vượt quá khả năng của bánh nhau để đáp ứng nhu cầu tăng dần của thai nhi, hoặc bánh nhau bị già hóa do tiến trình stress oxy hóa. Có lẽ sự thay đổi Doppler động mạch rốn và các dấu hiệu tái tưới máu tuần hoàn não thai nhi không đủ tinh tế để bắt được và sự khác biệt về mất cân bằng giữa nhu cầu thai nhi và khả năng của mẹ hoặc bánh nhau trước khi xuất hiện thiếu oxy máu. Trong khía cạnh này, cần nhiều nỗ lực hơn nữa để tìm ra những yếu tố có tiềm năng giúp tiên lượng những nhóm thai nhi SGA có khả năng cao có kết cục chu sinh và lâu dài xấu. Những công cụ lý sinh và hóa sinh mới được tìm ra như việc phân tích các thông số nhịp tăng và nhịp giảm tim thai, đánh giá huyết động mẹ, đánh giá thể tích dòng chảy tĩnh mạch rốn, và thậm chí đánh giá thể tích dòng chảy động mạch tử cung có thể giúp phân biệt các dạng SGA và FGR.

Tỷ số sFlt-1/PlGF có thể giúp tiên lượng ngắn hạn việc có hay không có tiền sản giật, đã mở ra một khả năng có thể đó là marker protein bánh nhau có thể dùng để làm test sàng lọc tốt cho việc phân biệt những thai nhi SGA khỏe mạnh và những FGR do bánh nhau, những thai có nguy cơ chết lưu và mắc các bệnh lý liên quan đến ngạt. Những phụ nữ có các rối loạn huyết áp thì tỷ số sFlt-1/PlGF cho thấy có khả năng phân biệt những trường hợp có tiền sản giật kèm SGA với những thai kỳ có tiền sản giật kèm AGA (thai phát triển phù hợp với tuổi thai), và điều này nên được phát triển mạnh hơn nữa để theo dõi những thai SGA và/hoặc FGR.

FGR khởi phát sớm có liên quan đến các biến chứng liên quan đến thai non tháng, khi mà sinh non cần thiết phải đặt ra để dự phòng thai chết lưu. Có một sự ưa thích việc chậm trễ trong chấm dứt thai kỳ khi thai nhi được chẩn đoán FGR. Những nỗ lực từ nhiều nhóm nghiên cứu (STRIDER) để đánh giá vai trò của sildenafil – là một chất ức chế phosphodiesterase type 5, nhằm cải thiện kết cục thai kỳ ở những thai FGR khởi phát sớm. Người ta tin rằng, hiệu quả dẫn mạch đầy tiềm năng của nó lên các mạch máu tử cung có thể giúp cải thiện được sự tăng trưởng của thai nhi. Nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở Anh cho thấy rằng việc tiêm sildenafil liều 25mg với 3 lần một ngày (n=70) với placebo (n=65) không kéo dài thai kỳ hay cải thiện kết cục thai kỳ ở những FGR khởi phát sớm nặng được chẩn đoán lúc 22 tuần + 0 ngày đến 29 tuần 6 ngày. Một nghiên cứu thử nghiệm tương tự ở New Zealand và Australia với 122 trường hợp FGR khởi phát sớm cho thấy việc mẹ có sử dụng sildenafil không ảnh hưởng đến tốc độ tăng trưởng của thai nhi. Một điều đáng lo ngại liên quan đến tính an toàn của sildenafil lên thai kỳ vì tăng quá mức số ca chết sơ sinh do tăng áp phổi ở một nghiên cứu tại Netherlands, và nghiên cứu này đã khuyến cáo rằng sildenafil không nên sử dụng cho thai FGR bên ngoài các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có chất lượng cao.



**Cho sinh nếu:**

- Nhịp giảm lặp lại tự phát, tự nhiên
- Trắc đồ lý sinh thay đổi (điểm ≤ 4)
- Các chỉ định của mẹ

**Cho sinh nếu:**

- Nhịp giảm lặp lại tự phát, tự nhiên
- Trắc đồ lý sinh thay đổi (điểm ≤ 4)
- STV < 4.5ms
- AEDF hoặc REDF của động mạch rốn
- Các chỉ định của mẹ

**Biểu đồ 2:** Khuyến cáo điều trị các trường hợp thai chậm tăng trưởng (FGR), dựa vào đo CTG và siêu âm Doppler. AC, chu vi vòng bụng thai nhi; AEDF, mất dòng chảy cuối tâm trương; DV, ống tĩnh mạch; EFW, cân nặng ước đoán của thai; PI, chỉ số xung mạch; REDF, đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương; STV, dao động nội tại ngắn hạn; UA, động mạch rốn;

## KẾT LUẬN

Việc chẩn đoán sớm, theo dõi sát và cho sinh đúng lúc ở những trường hợp thai chậm tăng trưởng là một vấn đề quan trọng ảnh hưởng đến kết cục chu sinh ngắn hạn và dài hạn. Việc phát hiện ra FGR không phải lúc nào cũng dễ dàng do nhiều lý do. Đầu tiên, đo một thông số sinh trắc đơn thuần của kích thước thai nhi không đủ để đánh giá sự phát triển của thai, ngoại trừ các trường hợp thai cực kỳ nhỏ. Do đó, cần có các công cụ lý sinh thêm vào để phát hiện FGR. Thứ hai, có hai kiểu hình của thai FGR rất khác nhau về nhiều khía cạnh. Kiến thức về các biểu hiện lâm sàng và triền triền của FGR khởi phát sớm và khởi phát muộn là cực kỳ quan trọng trong hầu hết các phương pháp điều trị (từ chẩn đoán cho đến khi sinh). Thời điểm hiện tại, những tiêu chuẩn được dùng nhiều nhất để định nghĩa FGR khởi phát sớm và muộn xuất phát từ đồng thuận quốc tế Delphi.

Một khi đã chẩn đoán FGR, việc đánh giá bằng nhiều mô hình được khuyến cáo (bao gồm đo Doppler, cCTG và BPP), có lẽ khác nhau ở giữa các quốc gia. FGR khởi phát sớm có liên quan nhiều hơn đến các bất thường sự xâm nhập các tế bào nuôi dẫn đến bánh nhau kém hiệu quả. Nguy cơ bệnh suất, tử suất chu sinh và kết cục lâu dài xấu rất cao ở những thai phụ này, và phụ thuộc vào cả độ nặng của chậm tăng trưởng và độ trưởng thành của thai. Vì lý do này mà những thai phụ có FGR khởi phát sớm nên được điều trị ở các đơn vị chuyên sâu bằng đa mô thức. Mặc dù với mức độ nặng của FGR khởi phát sớm, nhưng thứ tự của sự thay đổi Doppler được biết khá rõ và các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đã cung cấp các mức độ bằng chứng cho tiêu chuẩn sinh.

FGR khởi phát muộn có biểu hiện lâm sàng nhẹ nhàng hơn FGR khởi phát sớm, và do đó thì không liên quan với các biến chứng đối với mức độ trưởng thành của thai nhưng có thể vẫn còn liên quan nhiều đến bệnh suất mắc phải. Mặc dù vậy thì hiện tại, việc chẩn đoán và điều trị thai FGR khởi phát muộn, đặc biệt với thuật ngữ gần đây, khá rắc rối. Việc đánh giá MCA-PI và tỷ số của nó với UA-PI đóng vai trò quan trọng trong phát hiện FGR khởi phát muộn. Tuy nhiên, không có bằng chứng rõ ràng nào để xác định liệu quyết định cho sinh dựa vào Doppler tái phân bố tuần hoàn não mang lại lợi ích về khía cạnh kết cục phát triển thần kinh lâu dài và tuổi thai nào tối ưu để cho sinh đối với những thai phụ này.

Kết luận, chẩn đoán và điều trị thai FGR vẫn còn một vài nghi ngại và khó khăn. Trên thực tế, có một vài bằng chứng cho thấy thậm chí các thai SGA kèm đo Doppler mạch bình thường có thể chịu một vài mức độ chậm tăng trưởng không thể phát hiện qua siêu âm bằng các công cụ lý sinh tiêu chuẩn. Những kỹ thuật và công cụ mới có thể hữu ích để phân biệt giữa SGA và FGR, và các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về điều trị đang được thực hiện sẽ hi vọng cung cấp các bằng chứng rõ ràng về một vài vấn đề vẫn còn bỏ ngỏ. Khó khăn thực tế vẫn còn để xác định liệu những can thiệp trên các thai FGR vẫn sẽ còn khả thi hay không.