

Thai chậm tăng trưởng trong tử cung: cập nhật chẩn đoán và xử trí

Lê Hoàng¹, Đặng Tuấn Anh^{1*}

¹ Bệnh viện đa khoa Tâm Anh

doi: 10.46755/vjog.2023.2.1592

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Đặng Tuấn Anh, email: anhdt @tamanhhospital.vn

Nhận bài (received): 20/4/2023 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/5/2023.

Tóm tắt

Đánh giá sự phát triển của thai nhi là một trong những mục tiêu quan trọng quản lý thai nghén và chăm sóc trước sinh. Sự phát triển của thai nhi phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, trong đó ba yếu tố được coi là quan trọng nhất các tình trạng tử mẹ, thai nhi và rau thai. Theo Liên đoàn Phụ khoa và Sản khoa Quốc tế (FIGO) năm 2021 thai chậm tăng trưởng trong tử cung (FGR) được định nghĩa là việc thai nhi không đáp ứng được tiềm năng phát triển của nó do một hay nhiều yếu tố bệnh lý gây ra, thường gặp nhất là tình trạng rối loạn chức năng rau thai. Trên toàn thế giới, FGR xảy ra ở 10% các trường hợp mang thai là nguyên nhân hàng đầu gây ra thai chết lưu, tử vong sơ sinh và các bệnh tật ngắn hạn và dài hạn cho trẻ nhỏ. Tuy nhiên, FGR là một vấn đề sản khoa phức tạp với các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau, tỷ lệ chẩn đoán sớm thấp trong khi các lựa chọn điều trị và phòng ngừa còn rất hạn chế. Mục đích của tổng quan này là cung cấp một bản tóm tắt toàn diện dựa trên các bằng chứng, hướng dẫn của các hiệp hội sản khoa lớn trên thế giới như: ACOG, FIGO, ISUOG, SMFM, đã có để có cách tiếp cận sớm, kế hoạch theo dõi, quản lý tốt các thai kỳ có nguy cơ hoặc FGR, nhằm giảm nguy cơ thai chết lưu, tử vong sơ sinh và bệnh tật liên quan đến tình trạng này. Theo ACOG, FIGO, SMFM thai chậm tăng trưởng trong tử cung được chẩn đoán khi chu vi vòng bụng (AC) và/hoặc ước lượng cân nặng thai (EFW) < bách phân vị thứ 10 theo tuổi thai, FGR được chia làm hai loại là FGR khởi phát sớm < 32 tuần và FGR khởi phát muộn sau 32 tuần, cho đến hiện tại chưa có hướng điều trị FGR mang lại hiệu quả tốt nhất nhưng hướng tiếp cận được nhiều hiệp hội khuyến cáo mang lại hiệu quả tốt đó là chẩn đoán sớm, theo dõi sát và chọn đúng thời điểm để chấm dứt thai kỳ.

Từ khóa: chu vi vòng bụng (AC), Doppler, động mạch rốn (UA), động mạch não giữa (MCA), thai chậm tăng trưởng trong tử cung (FGR), ước lượng cân nặng thai nhi (EFW).

Fetal growth restriction: Diagnosis and Management Update

Le Hoang¹, Dang Tuan Anh^{1*}

¹Tam Anh General Hospital

Summary

Assessing fetal development is one of the important goals in managing pregnancy and prenatal care. Fetal growth is influenced by various factors, with the three most important being maternal conditions, fetal factors and placental factors. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) in 2021, fetal growth restriction (FGR) is defined as the failure of the fetus to reach its growth potential due to one or more pathological factors, most commonly related to placental dysfunction. Globally, FGR occurs in 10% of pregnancies and is a leading cause of fetal demise, neonatal mortality, and short-term and long-term illnesses in infants. However, FGR is a complex obstetric issue with different diagnostic criteria, low rates of early diagnosis, and limited treatment and prevention options. The purpose of this overview is to provide a comprehensive summary based on evidence and guidelines from major international obstetrics associations such as ACOG, FIGO, ISUOG, SMFM, in order to establish early detection, monitoring plans, and effective management of pregnancies at risk of or affected by FGR, aiming to reduce the risks of fetal demise, neonatal mortality, and associated morbidities. According to ACOG, FIGO, and SMFM, FGR is diagnosed when abdominal circumference (AC) and/or estimated fetal weight (EFW) are below the 10th percentile for gestational age. FGR is further categorized as early-onset FGR before 32 weeks and late-onset FGR after 32 weeks. Currently, there is no definitive treatment for FGR that yields optimal outcomes, but a recommended approach by many professional associations emphasizes early diagnosis, close monitoring, and timely termination of the pregnancy when necessary.

Keywords: abdominal circumference (AC), Doppler, umbilical artery (UA), middle cerebral artery (MCA), fetal growth restriction (FGR), estimated fetal weight (EFW).

1. TỔNG QUAN

Thai chậm tăng trưởng trong tử cung (FGR) là một trong những vấn đề khó, thách thức đối với bác sĩ sản khoa trong theo dõi và chăm sóc tiền sản. Đã có rất nhiều phương pháp, chỉ số và công thức đánh giá sự phát triển của thai nhi đã được thiết lập để theo dõi, tiên lượng, đánh giá sự phát triển của thai nhi, các chỉ số phổ biến nhất để ước lượng cân nặng của thai nhi là tính đến chu vi đầu (HC), chu vi bụng (AC), chiều dài xương đùi (FL), cho đến hiện tại các nghiên cứu cho thấy mô hình ước lượng cân nặng được báo cáo vào năm 1985 bởi Hadlock và cộng sự, từ các phép đo HC, AC và FL cho kết quả dự đoán chính xác nhất về cân nặng của thai nhi khi sinh, có thể được sử dụng để đánh giá tất cả thai phụ, đặc biệt là thai nhi nghi ngờ là nhỏ hơn tuổi thai [1]. Hiện tại, đang có sự nhầm lẫn trên thực tế lâm sàng giữa thai nhỏ hơn so với tuổi thai (SGA) và thai chậm tăng trưởng trong tử cung (FGR) dẫn đến hướng theo dõi, quản lý thai nghén chưa cần thiết cho thai phụ, chính vì vậy chúng ta cần phải phân biệt rõ ràng giữa hai chẩn đoán này. Thai nhi được coi là SGA khi trọng lượng ước lượng của thai nhi (EFW) nhỏ hơn bách phân vị thứ 10 so với tuổi thai, có thể là do kích thước nhỏ do thể trạng nhưng không phải sự chậm tăng trưởng, thường không có bất thường trên siêu âm Doppler, em bé sau sinh thường chỉ là trẻ nhẹ cân [2]. Mặt khác, thai chậm tăng trưởng trong tử cung sẽ không thể đạt được tiềm năng tăng trưởng theo chương trình di truyền của nó, thể hiện bằng EFW < bách phân vị thứ 10, thường do sự nuôi dưỡng không đủ mạn tính của bánh rau dẫn tới tốc độ tăng trưởng suy giảm, có bất thường ở Doppler mạch máu của thai nhi từ đó có thể dẫn tới các hậu quả nghiêm trọng cho thai nhi như thai lưu, tử vong chu sinh [3]. Hơn nữa, theo các tiêu chuẩn mới nhất của đồng thuận Delphi, cân nặng của thai nhi FGR thậm chí có thể nằm trong phạm vi bình thường do đó FGR không nên được xác định bằng các tiêu chí cứng nhắc, mà nên được theo dõi và đánh giá sát sự phát triển của thai nhi đặc biệt là các rối loạn phổ Doppler mạch máu của thai [2 - 4].

FGR chiếm khoảng 10% các trường hợp mang thai, là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh tật và tử vong ở trẻ sơ sinh [5]. Những thai nhi có cân nặng dưới phân vị thứ 10 so với tuổi thai có tỷ lệ thai chết lưu xấp xỉ 1,5%, cao gấp đôi so với những thai nhi phát triển bình thường, còn với thai nhi có trọng lượng thai dưới bách phân vị thứ năm, tỷ lệ thai chết lưu có thể tới 2,5% [6]. Hơn nữa, trẻ sơ sinh có cân nặng dưới bách phân vị thứ 10 có nhiều khả năng bị nhiễm toan nặng khi sinh, điểm Apgar thấp trong 5 phút và phải nhập khoa hồi sức cấp cứu cho trẻ sơ sinh [7]. Sinh non càng làm tăng thêm nguy cơ dẫn đến kết quả bất lợi cho thai nhi FGR, các nghiên cứu báo cáo tỷ lệ tử vong chu sinh tăng gấp 2 đến 5 lần ở thai nhi FGR non tháng so với thai nhi FGR đủ tháng [8]. Kết quả chu sinh phần lớn phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của FGR, với kết quả xấu nhất được ghi nhận ở

những thai nhi có trọng lượng thai nhi ước tính (EFW) thấp hơn bách phân vị thứ ba hoặc có liên quan đến các bất thường Doppler ở mạch máu của thai nhi [9]. Hơn thế FGR còn tác động đến kết quả sức khỏe lâu dài của trẻ, nó có thể ảnh hưởng đến quá trình trao đổi chất làm tăng nguy cơ phát triển các rối loạn trong tương lai gây ra các bệnh về chuyển hóa cũng như các bệnh về tim mạch và nội tiết [10]. Ngoài ra, các nghiên cứu đã chỉ ra có mối liên quan giữa FGR và suy giảm chức năng thần kinh lâu dài, với tỷ lệ khuyết tật về nhận thức và học tập cao tới 20% - 40% ở độ tuổi đi học [11,12]. Qua đó, việc chẩn đoán sớm và phân loại FGR cần được chẩn đoán chính xác từ đó có hướng theo dõi, điều trị thích hợp để hạn chế các biến chứng do FGR gây ra, theo ACOG 2020 và FIGO 2021 FGR được phân làm hai loại là thai chậm tăng trưởng trong tử cung giai đoạn sớm và giai đoạn muộn, tức là được chẩn đoán trước hoặc sau 32 tuần thai kỳ. Cả hai loại khác nhau cơ bản chủ yếu là về quản lý, tỷ lệ hiện mắc và sinh lý bệnh. Mặc dù FGR giai đoạn sớm có liên quan đến nguy cơ biến chứng chu sinh cao hơn, nhưng FGR giai đoạn muộn thường gặp hơn trong thực hành lâm sàng [2].

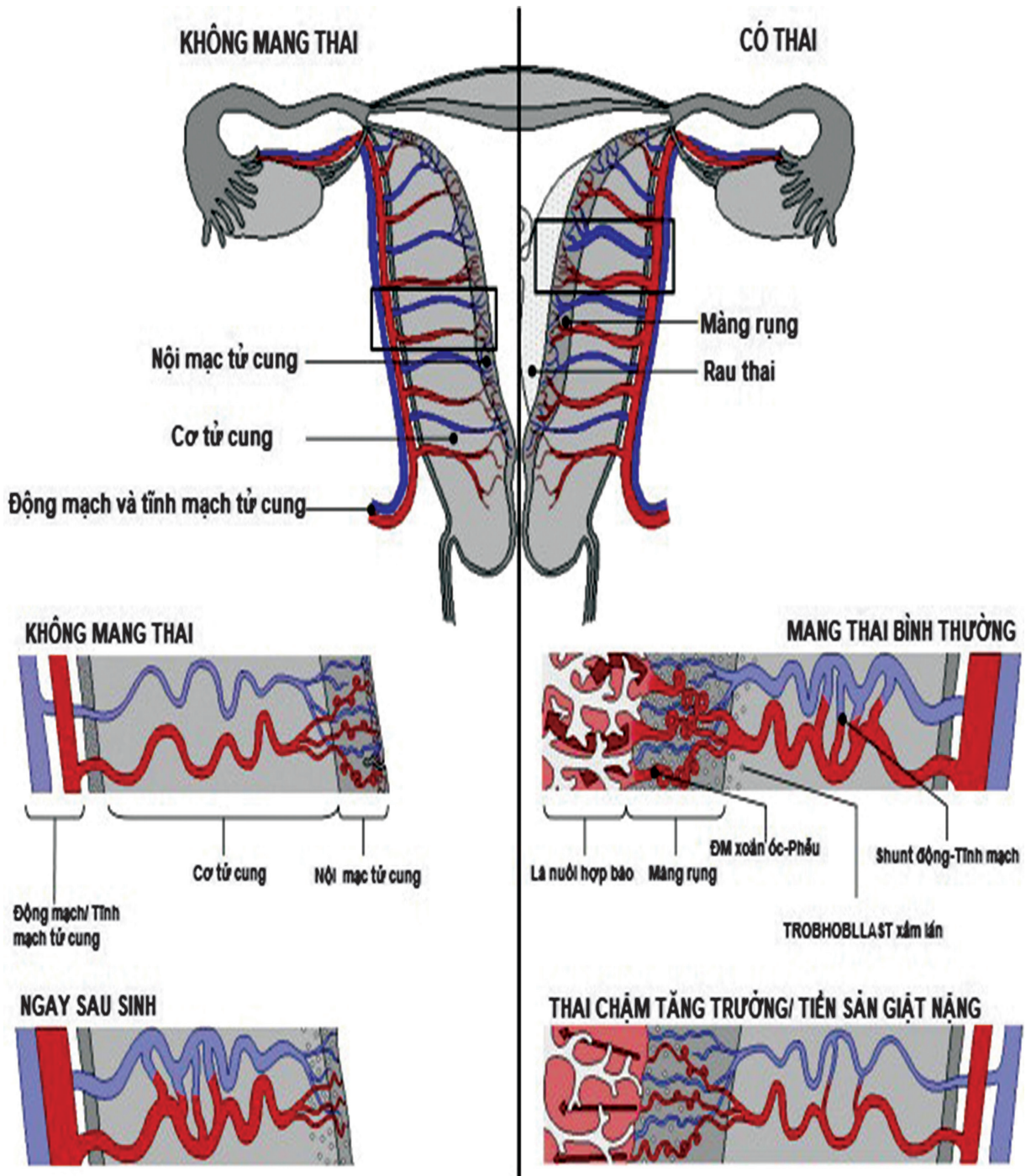


Hình 1. Các yếu tố nguy cơ chính dẫn tới thai chậm tăng trưởng trong tử cung.

Các nghiên cứu cho thấy có rất nhiều yếu tố khác có thể dẫn tới thai chậm tăng trưởng trong tử cung, nhưng thường chia thành 3 nhóm yếu tố: Các yếu tố đến từ mẹ, từ phía thai và từ phần phụ của thai bánh rau - dây rốn. Cụ thể các yếu tố đến từ mẹ như người mẹ bị cao huyết áp, tiền sản giật, suy dinh dưỡng, có tiền sử mang thai chậm phát triển trong tử cung, mắc các bệnh lý mạn tính (suy thận, hen phế quản, tim bẩm sinh, tự miễn, tăng huyết áp, tiểu đường thai kỳ...) hội chứng kháng Phospholipid, hay bị nhiễm trùng (giang mang, rubella, toxoplasmosis...), sử dụng nhiều thuốc lá, cocain, rượu bia...[13]. Các yếu tố từ thai nhi gồm các bất thường về NST (Trisomy 21 - 18 - 13, hội chứng Turner...), bất thường về di truyền như hội chứng Cri-du-chat (CdCS) do mất đoạn ngắn (p) của

niêm sắc thể số 5, hội chứng Williams-Buren, gây ra bởi sự mất đoạn dị hợp tử ở vùng nhiễm sắc thể 7q11.23... hay các dị tật thai khác, đa thai, hội chứng truyền máu song thai...[14 - 16]. Các yếu tố từ phần phụ của thai bao gồm sự suy giảm chức năng của bánh rau, bất thường tử cung, bất thường liên quan đến dây rốn...Tuy nhiên, sự suy giảm chức năng nhau thai được coi là nguyên nhân chính và thường gặp nhất dẫn tới FGR [2]. Về mặt sinh

lý bệnh, đối với một thai nhi phát triển bình thường sự xâm nhập của nguyên bào nuôi vượt qua khỏi lớp màng rụng, vào bên trong nội mạc tử cung để hình thành các ổ ở các đầu xa của các động mạch xoắn ốc, hay sự hình thành các shunt động - tĩnh mạch lớn, trong khi đó ngược lại với FGR và tiền sản giật thì các shunt động - tĩnh mạch thường nhỏ và hẹp hơn dẫn tới các động mạch nuôi dưỡng từ tử cung cũng nhỏ hơn [17].



Hình 2. Sinh lý bệnh sự xâm nhập của nguyên bào nuôi trong FGR [17].

Mục đích của bài tổng quan này là cung cấp một bản tóm tắt các bằng chứng hiện có và đưa ra các khuyến nghị liên quan đến dự đoán và phòng ngừa sớm, chẩn đoán, điều tra, theo dõi và xác định thời điểm sinh của các trường hợp mang thai phức tạp do FGR, với mục tiêu tổng thể là giảm nguy cơ thai chết lưu và tỷ lệ tử vong và bệnh tật ở trẻ sơ sinh liên quan đến biến chứng thai kỳ.

2. TỪ BẰNG CHỨNG ĐẾN HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH TRÊN LÂM SÀNG

Hiệp hội Y học Bà mẹ và Thai nhi (SMFM) và Hiệp hội Siêu âm Sản phụ khoa thế giới (ISUOG) năm 2020 cùng đưa ra khuyến cáo mới nhất về hướng tiếp cận FGR đó là chẩn đoán sớm chính xác thai chậm tăng trưởng trong tử cung, theo dõi sát quá trình phát triển của thai nhi và chọn đúng thời điểm cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ cho thai nhi để chấm dứt thai kỳ [2],[18].

Đã có rất nhiều quan điểm, tiêu chuẩn được đề xuất để dùng để chẩn đoán FGR, theo ISUOG, SMFM năm 2020 và ACOG, FIGO năm 2021 cùng quan điểm đưa ra khuyến cáo về chẩn đoán FGR là tình trạng thai nhi có ước lượng cân nặng hoặc chu vi vòng bụng trước sinh trên siêu âm (EFW/AC) dưới bách phân vị thứ 10 so với tuổi thai [2], [3], [13], [18], sự tăng trưởng của thai nhi là một quá trình động do đó cần đánh giá cả EFW/AC, siêu âm Doppler mạch ở nhiều thời điểm khác nhau, trong đó các chỉ số EFW/AC, Doppler mạch ước lượng qua siêu

âm sử dụng biểu đồ tăng trưởng tham chiếu dựa trên dân số của Hadlock để xác định bách phân vị của cân nặng thai nhi [18]. Đặc biệt các bác sĩ lâm sàng cần chẩn đoán phân biệt giữa SGA và FGR, theo ISUOG 2020 thai nhi có kích thước thai nhỏ đơn độc không đủ để nhận diện FGR, trừ khi AC hoặc EFW dưới bách phân vị thứ 3, tốc độ tăng trưởng giảm nhiều, ví dụ AC hoặc EFW giảm trên 2 tứ phân vị hoặc 50 bách phân vị (ví dụ từ p70 xuống dưới p20), là dấu hiệu cảnh báo có thể của FGR, các chỉ số Doppler của tuần hoàn tử cung - bánh nhau và bánh nhau - thai có thể được sử dụng để phân biệt giữa SGA và FGR, đánh giá đa phương thức được khuyến cáo cho việc khảo sát các thai kỳ có nghi ngờ FGR, CTG hoặc thang điểm BPP nên được sử dụng kết hợp với các thông số Doppler [2].

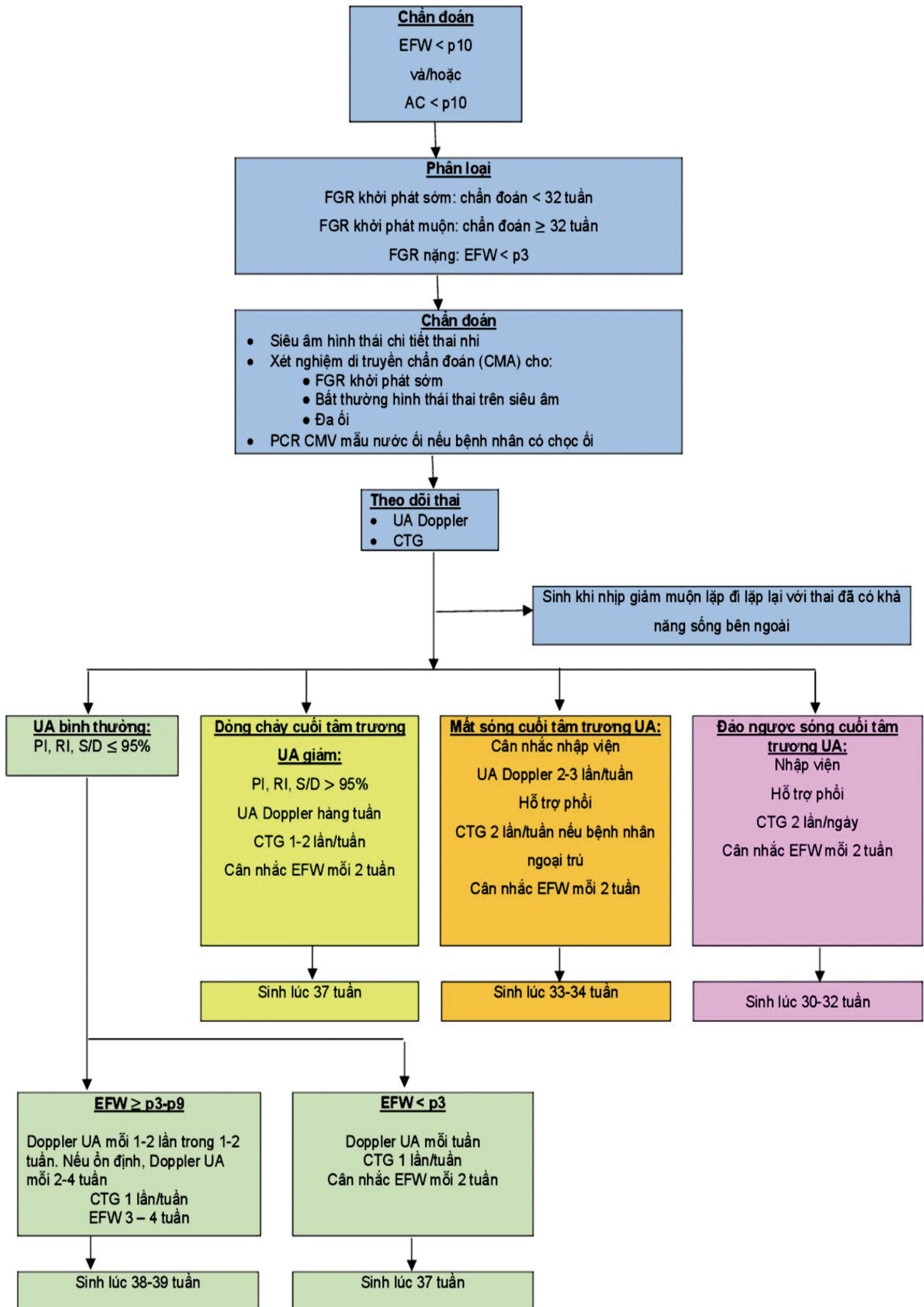
Để dễ quản lý hay đánh giá mức độ nghiêm trọng của FGR, các hiệp hội ISUOG, SMFM, FIGO hiện tại đều chấp thuận và khuyến cáo sử dụng phân loại FGR theo đồng thuận của Delphi. Qua đó, FGR được chia làm hai loại dựa trên tuổi thai tại thời điểm chẩn đoán, thành FGR khởi phát sớm (< 32 tuần) và FGR khởi phát muộn (≥ 32 tuần). Cơ sở lý thuyết của phân loại này dựa trên sự khác biệt về lâm sàng và cận lâm sàng giữa hai loại FGR này về mức độ nghiêm trọng, tiền sử mang thai trước đó, bất thường trên siêu âm Doppler, mối liên quan với các biến chứng tăng huyết áp, dấu hiệu nhau thai và cách quản lý [4].

Bảng 1. Đồng thuận Delphi về định nghĩa FGR sớm và muộn [4]

FGR khởi phát sớm	FGR khởi phát muộn
EFW/AC < 32 tuần, không có dị tật khác	EFW/AC ≥ 32 tuần, không có dị tật khác
EFW/AC < bách phân vị thứ 3 hoặc mất sóng tâm trương động mạch rốn. Hoặc: 1. EFW/AC < 10 th kết hợp với 2. PI ĐMR > 95 th và/hoặc 3. PI ĐMTC > 95 th	EFW/AC < bách phân vị thứ 3 Hoặc ít nhất 2/3 tiêu chuẩn sau: 1. EFW/AC < 10 th 2. EFW/AC giảm hơn 50% hai lần siêu âm 3. CPR < 5 th hoặc PI ĐMR > 95 th

Hiện tại không có chiến lược phòng ngừa hoặc phương pháp điều trị nào cho FGR đã được chứng minh là có hiệu quả. Các bằng chứng mới nhất hiện tại khuyến cáo không nên sử dụng heparin có trọng lượng phân tử thấp chỉ với mục đích dự phòng FGR tái mắc đơn thuần, không nên sử dụng sildenafil hoặc hạn chế vận động để điều trị FGR, không có đủ dữ liệu để khuyến cáo điều trị thường quy bằng aspirin ở tất cả phụ nữ có nguy cơ FGR cao, điều trị bằng aspirin với liều 100 - 150 mg bắt đầu từ 12 - 16 tuần có thể được cân nhắc trong một số trường hợp chọn lọc như phụ nữ có nguy cơ cao bị tiền sản giật hoặc những người có tiền sử FGR do bệnh

lý nhau thai [3], [18]. Theo SMFM 2020 và FIGO 2021 khuyến cáo sử dụng corticosteroid trước sinh nếu sinh được thực hiện trước 33 tuần 6/7 ngày hoặc các thai kỳ từ 34 tuần 0/7 ngày đến 36 tuần 6/7 ngày ở các thai phụ không có chống chỉ định và có nguy cơ sinh non trong vòng 7 ngày và những người không được dùng một đợt corticosteroid trước đó, magnesium sulfate khuyến cáo sử dụng cho mục đích bảo vệ não thai nhi và trẻ sơ sinh ở các thai phụ có thai kỳ dưới 32 tuần tuổi thai [3], [18]. Cụ thể hơn SMFM có đề xuất lược đồ hướng dẫn xử trí thai chậm tăng trưởng trong tử cung năm 2022 đang được áp dụng rộng rãi trên lâm sàng.



Hình 3. Hướng dẫn xử trí thai chậm tăng trưởng trong tử cung của SMFM 2020

3. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Thai chậm tăng trưởng trong tử cung vẫn là một vấn đề phức tạp trong thực hành sản khoa hiện nay do tần suất phát hiện trước sinh thấp, chưa có biện pháp dự phòng và điều trị có hiệu quả. Hướng tiếp cận FGR được nhiều hiệp hội sản phụ khoa lớn khuyến cáo đó là chẩn đoán sớm, theo dõi sát quá trình phát triển của thai nhi và chọn đúng thời điểm cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ cho thai nhi để chấm dứt thai kỳ. Heparin có trọng lượng phân tử thấp, sildenafil và aspirin khuyến cáo không nên sử dụng với mục đích dự phòng và điều trị FGR đơn thuần. Corticosteroid được khuyến cáo sử dụng khi thai non tháng có nguy cơ sinh non trong vòng 7 ngày, magnesium sulfate khuyến cáo sử dụng cho mục đích bảo vệ thần kinh cho thai nhi dưới 32 tuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Nov 15];52(1):35-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611251/>
2. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Aug 1
3. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Nov 15];152(S1):3-57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13522>
4. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Nov 15];48(3):333-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.15884>
5. Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Nov 15];36(6):623-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819810/>
6. Getahun D, Ananth C V., Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 Nov 15];196(6):499-507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17547873/>
7. Madden J V., Flatley CJ, Kumar S. Term small-for-

gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 15];218(5):525.e1-525.e9. Available from: <http://www.ajog.org/article/S0002937818301510/fulltext>

8. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Nov 15];49(2):257-69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16721105/>
9. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014 Jan 11 [cited 2022 Nov 15];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24517273/>
10. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov 15];218(2S):S869-79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422215/>
11. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeef H, Rotstein M, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Nov 15];22(5):580-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690065/>
12. Lees CC, Marlow N, Van Wassenaeer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2015 May 30 [cited 2022 Nov 15];385(9983):2162-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747582/>
13. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Feb 1
14. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, Niemiec M, Kozłowski S, Issat T. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Nov 15];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711272/>
15. Yuan M, Deng L, Yang Y, Sun L. Intrauterine phenotype features of fetuses with Williams-Beuren syndrome and literature review. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 15];84(2):169-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711272/>
16. Peng Y, Pang J, Hu J, Jia Z, Xi H, Ma N, et al. Clinical and molecular characterization of 12 prenatal cases of Cri-du-chat syndrome. *Mol Genet Genomics* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Nov 15];323(8):1511-1520. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500674/>

17. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Nov 15];30(6):473. Available from: [/pmc/articles/PMC2697319/](#)

18. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Oct 1