

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu

Intrauterine growth restriction

Agata Karowicz-Bilińska

I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Patologii Ciąży, Łódź, Polska

Streszczenie

Hipotrofia wewnątrzmaciczna (FGR, IUGR) według definicji przyjętej przez WHO jest powikłaniem ciąży polegającym na urodzeniu płodu o masie znajdującej się poniżej 10. centyla. Czynniki ryzyka wystąpienia IUGR można podzielić na matczyne, płodowe i związane z łożyskiem. Wśród nich wymienia się obecność nieprawidłowych stężeń markerów biochemicznych – białka PAPPa, łożyskowego czynnika wzrostu – PIGF oraz rozpuszczalnego receptora VEGF – sFlt-1. Hipotrofii wewnątrzmacicznej towarzyszą również efekty odległe, takie jak: niedobór masy ciała i mały wzrost, zaburzenia odporności, zaburzenia neuropsychiatryczne, zespół metaboliczny, dna moczanowa. Badanie ultrasonograficzne jest najbardziej precyzyjną metodą diagnostyki IUGR. Hipotrofia wewnątrzmaciczna dzieli się na postać wczesną i późną, a według dawnej klasyfikacji na symetryczną, asymetryczną, mieszaną i konstytucjonalną. Stopień nasilenia ocenia się według uzyskanego centyla. Leczenie w większości przypadków jest mało efektywne. Postępowanie jest uzależnione od czasu trwania ciąży oraz wyników monitorowania stanu wewnątrzmacicznego płodu. Wnioski: IUGR jest trudna do skutecznego leczenia ze względu na wieloprzyczynowość i brak jednej skutecznej metody terapeutycznej. Nie mijają w momencie urodzenia i powodują odległe skutki zdrowotne. Przedwczesne zakończenie ciąży jest zalecane w przypadku nieprawidłowych wyników badań monitorujących stan płodu. Konieczne jest zapobieganie hipotrofii w grupach ryzyka.

Słowa kluczowe: IUGR, FGR, diagnostyka, leczenie, nadzór nad płodem

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 3: 93–102

Wstęp

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu nazywane również hipotrofią wewnątrzmaciczną według definicji przyjętej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jest powikłaniem ciąży polegającym na urodzeniu płodu o masie znajdującej się poniżej 10. centyla według siatek centylowych dla odpowiedniego wieku ciążowego. W pierwszej definicji płodu z niską masą urodzeniową wprowadzonej przez WHO w 1948 roku nie było odniesienia do wieku ciążowego [1]. Według innej definicji jest to uzyskanie mniejszej masy niż potencjał wzrastania, który jest trudny do określenia, ponieważ decydują o nim czynniki genetyczne [2].

Rozpoznanie nieadekwatnej masy w odniesieniu do aktualnego wieku ciążowego obserwuje się w około 10% wszystkich ciąż. W wielu przypadkach ma to związek z mniejszą od przewidywanej średnią masą ciała, która nie jest związana z zaburzeniami metabolicznymi i podwyższonym ryzykiem okołoporodowym (IUGR/FGR), a jedynie z mniejszą masą płodu [płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego (SGA, *small for gestational age*)].

Płody urodzone z hipotrofią wewnątrzmaciczną określane są też jako noworodki z niską masą urodzeniową (LBW, *low birth weight*). W tym sformułowaniu zawiera się także grupa noworodków o masie ciała poniżej 2500 gramów bez uwzględnienia wieku ciążowego, a więc również noworodki urodzone przedwcześnie. Ze

względu na masę urodzeniową podzielono tę grupę na podgrupy noworodków z bardzo niską masą urodzeniową (VLBW, *very low birth weight*) – o masie urodzeniowej poniżej 1500 gramów oraz z ekstremalnie niską masą urodzeniową (ELBW, *extremely low birth weight*) – o masie niższej od 1000 gramów.

Płody z niską masą urodzeniową odniesioną do aktualnego wieku ciążowego (zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego) są definiowane jako SGA. Ciężkie SGA (*severe SGA*) stwierdza się, gdy masa ciała noworodka znajduje się poniżej 2,5-krotności odchylenia standardowego poniżej średniej- poniżej 5 centyla [3].

Do określenia zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania płodu powszechnie używa się skrótu IUGR (*intrauterine growth restriction*). Wcześniej definiowano go jako *intrauterine growth retardation*, czyli opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego, obecnie jednak to określenie nie obowiązuje. Coraz powszechniej natomiast w piśmiennictwie spotyka się termin FGR oznaczający płodowe ograniczenie wzrastania (*fetal growth restriction*) [4]. Płody z hipotrofią wewnątrzmaciczną charakteryzuje podwyższone ryzyko umieralności okołoporodowej i chorobowości, na którą składają się ryzyko krwawień dokomorowych, dysplazja oskrzelowo-płucna, martwicze zapalenie jelit, zakażenia, krwawienia do płuc, hipotermia i hipoglikemia [5].

Zarówno *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), jak i *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) są zgodne co do przyjęcia za granicę występowania FGR/IUGR masy poniżej 10. centyla. Brak natomiast jednoznacznej oceny co do znaczenia objętości płynu owodniowego w diagnostyce FGR/IUGR. Nie ma wątpliwości, że badania zaburzenia przepływu w tętnicy pępowinowej (UA, *umbilical artery*), mimo że nie są metodą rozpoznawania IUGR/FGR, są nieocenionym narzędziem do monitorowania płodów z rozpoznaną hipotrofią.

Kanadyjskie Towarzystwo Położników i Ginekologów postuluje, że oprócz masy płodu poniżej 10. centyla

do bardziej precyzyjnego rozpoznawania hipotrofii przydatne jest dodatkowo oszacowanie przepływow oraz ocena morfologii łożyska [6]. Dla tego tak ważne jest rozpoznanie hipotrofii, monitorowanie stanu płodu, leczenie i zakończenie ciąży w najbardziej optymalnym terminie.

Czynniki ryzyka IUGR

Czynniki ryzyka IUGR można podzielić na matczyne, płodowe i związane z łożyskiem.

Wśród czynników matczynych należy wymienić: nikotynizm, uzależnienie od leków i substancji psychoaktywnych, cukrzycę przedciążową (PGDM, *pre-gestational diabetes mellitus*) i ciążową (GDM, *gestational diabetes mellitus*), choroby układu krążenia, przewlekłe choroby płuc, uszkodzenie nerek, nadciśnienie, ciężką anemię, celiakię, niski status socjoekonomiczny, stan przedrzucawkowy w wywiadzie, hipotrofię płodu w wywiadzie, ekstremalnie wysoką lub niską masę ciała, zaawansowany wiek ciężarnej, pierworództwo, trombofilie, choroby z autoagresji: toczeń trzewny (*lupus erythematoses*), zespół antyfosfolipidowy, zgon wewnątrzmaciczny płodu w wywiadzie. Przyczyny płodowe to nieprawidłowości genetyczne: aneuploidie i zespoły genetyczne oraz zakażenia wertykalne, na przykład grupa TORCH (toksoplazmoza, różyczka, cytomegalia, opryszczka typu 2) oraz wirusy *Coxsackie*, ospy wietrznej, *Chlamydia*, wirus HIV, wirus Zika, zarodziec malarii oraz prątek gruźlicy. Ostatnią, najczęściej spotykaną grupą czynników ryzyka są zmiany dotyczące funkcji łożyska: niewydolność łożyska, brzeżny lub błoniasty przyczep pępowiny, pępowina dwunaczyniowa, mozaicyzm łożyska, stan przedrzucawkowy, ciąża wielopłodowa i nieprawidłowości budowy macicy [6–8].

Istnieje również dość duża grupa czynników genetycznych związanych zarówno z matką, jak i płodem (tab. 1).

Tabela 1. Czynniki genetyczne IUGR

Łożyskowe	Placental 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase, Type 2 mRNA reduced activity, Placental growth factor (PIGF) under-expression, SERPINA3 upregulation, Homeobox (DLX3, DLX4, MSX2 and GAX, ESX1 L, HLX1) under-expression, Cullin (CUL4B and CUL7), STOX1, NEAT1 (Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1) over-expression, Trophoblastic miRNAs (micro RNA) (miRNA-424 and miRNA-141) over-expression, Anti-apoptosis Bcl-2 under-expression, Placental Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) under-expression, Placental Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) over-expression, Insulin like growth factor binding protein (IGFBP)-3 over-expression, Epidermal growth factor (EGF) under-expression
Matczyne	Endothelin-1 (ET-1) over-expression, Leptin under-expression, Visfatin over-expression, Thrombophilia genes (factor V G1691 A or factor II A (20210)) mutation, Soluble vascular cellular adhesion molecule-1 (sVCAM-1) higher level, higher soluble e-selectin (sE-selectin) level, higher maternal serum and neonatal umbilical cord Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels
Płodowe	High urinary Protein S100B, Genetic deletion of IGF-1 (Insulin Like growth factor 1) and SHOX, Insulin-like growth factors 1 receptor (IGF-1R) mutation leading to decreased IGF-1-receptor function, N-terminal parathyroid hormone-related protein under-expression, Low Nitric Oxide*

Na podstawie Clin Med Insights Pediatr. 2016. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects

Wśród czynników ryzyka coraz częściej wymienia się obecność nieprawidłowych stężeń markerów biochemicznych – białka PAPPa poniżej 0,4 MoM, obniżenie wartości łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, *placental growth factor*) oraz wzrostu ilości rozpuszczalnego receptora VEGF- sFlt-1 (*soluble VEGF receptor*) [9, 10].

Noworodek z hipotrofią wewnątrzmaciczną

Noworodek urodzony z hipotrofią wewnątrzmaciczną może manifestować drżenia mięśniowe, drgawki spowodowane niedoborem glukozy, wapnia, apatię lub nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne, zaburzenia oddychania, zaburzenia termoregulacji związane z niedoborem tkanki tłuszczowej oraz prezentować efekty przewlekłego niedotlenienia.

Zmiany, które mogą się pojawiać we krwi noworodka urodzonego z hipotrofią wewnątrzmaciczną, to spadek stężenia glukozy (jako wyraz niewystarczającego zapasu glikogenu w wątrobie płodu), wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej i tym samym wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz trójglicerydów (będący skutkiem zużywania tłuszczów do glukoneogenezy), wzrost stężenia azotu pozabiałkowego, kwasu moczowego, mocznika (jako efekt uzyskiwania energii z białek). W wyniku zużywania białek może nastąpić spadek ich stężenia, co prowadzi do powstawania obrzęków na tle hypoalbuminemii [11]. Obserwuje się również zmniejszenie stężenia płytek krwi, zwiększenie stężenia hematokrytu, wzrost stężenia produktów degradacji fibrynogenu (FDP, *fibrinogen/fibrin degradation products*), wzrost stężenia erytropoetyny (jako wyrazu przewlekłego niedotlenienia) oraz wzrost stężenia białka s-100b będącego markerem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [12]. Obserwowana jest również zmiana proporcji między stężeniami glicyny i waliny – wzrost stężenia glicyny, jako skutek braku możliwości wykorzystania jej w procesach glukoneogenezy przy jednoczesnym zużyciu waliny, jest również efektem przewlekłego niedotlenienia [13].

W ciążach powikłanych obserwuje się wyższy odsetek wcześniactwa i umieralności okołoporodowej. Nie ma natomiast zwiększenia zagrożenia porodem przedwczesnym. Charakterystyczny jest wzrost częstości występowania niedotlenienia wewnątrzmacicznego, a dzięki metodom nadzoru biofizycznego nad płodem, takim jak analiza dopplerowska przepływów naczyniowych, KTG, zwiększa się efektywność wykrywania zagrożeń, co umożliwia podjęcie właściwej decyzji o wcześniejszym zakończeniu ciąży (jatrogenne wcześniactwo).

Efekty odległe

Hipotrofii wewnątrzmacicznej towarzyszą efekty odległe, takie jak: niedobór masy ciała i niski wzrost ostateczny,

zaburzenia odporności (skłonność do infekcji), nadciśnienie tętnicze, zaburzenia metabolizmu cholesterolu (wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL), cukrzyca typu II, zaburzenia neuropsychiatryczne, elementy zespołu metabolicznego: otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, zaburzona tolerancja glukozy, zaburzenia hemostazy ze wzrostem stężenia fibrynogenu produktów degradacji fibryny oraz dna moczanowa [14].

Metylacja DNA będąca wyrazem uszkodzenia łańcucha DNA jest czułym wskaźnikiem podatności na wystąpienie chorób przewlekłych. Metylacja łańcucha DNA (Line 1) wzrasta między innymi u noworodków ze skrajnie niską masą urodzeniową – hipotrofików i wcześniaków. Może być również przyczyną zmian epigenetycznych [15].

Jednym z najważniejszych niekorzystnych następstw hipotrofii wewnątrzmacicznej będącej efektem przewlekłej niewydolności łożyska (CPI, *chronic placental insufficiency*) może być również obniżenie objętości istoty białej w ośrodkowym układzie nerwowym z ograniczeniem rozwoju i mielinizacji oligodendrocytów w okresie prenatalnym. Poprawa warunków zewnętrznych postnatalnie poprawia mielinizację i objętość istoty białej [16].

Kolejnym niekorzystnym zjawiskiem pourodzeniowym jest kompensacja wzrastania (CUG, *catch-up growth*). Proces ten rozpoczyna się tuż po urodzeniu, około 4.–6. tygodnia życia, i jest szczególnie nasilony w pierwszych 2 latach życia. Następuje aktywacja receptorów insulinowych (IR, *insulin receptor*) na adipocytach i hepatocytach oraz brak wrażliwości IR na insulinę w miocytach. Powoduje to wtórny hiperinsulinizm i wzrost insulinowrażliwości tkanki tłuszczowej. Na tym tle dochodzi do wzrostu ilości tkanki tłuszczowej w porównaniu z beztłuszczową masą ciała, co wpływa na rozwój otyłości i innych powikłań zespołu metabolicznego. Wyrównanie lub nadrobienie urodzeniowego niedoboru masy ciała w okresie noworodkowym i dzieciństwa nasila insulinoporność, powodując cukrzycę oraz zaburzenia metabolizmu lipidowego [17].

Diagnostyka IUGR

Badanie kliniczne jest badaniem niedokładnym. Stwierdzając mniejszą wielkość macicy od oczekiwanej w danym wieku ciążowym, można się spodziewać mniejszej masy płodu czy zmniejszenia objętości płynu owodniowego. Mniejsza wielkość macicy może również być związana z późniejszą gestacją. W ciąży mnogiej nie ma możliwości rozpoznania hipotrofii w trakcie badania klinicznego.

Badanie ultrasonograficzne jest najprecyzyjniejszą metodą diagnostyki zaburzeń wzrastania płodu. Pomiaru biometryczne płodu należy odnieść do przewidywanego na podstawie badania ultrasonograficznego przewidywanego terminu porodu. Ze względu na precyzję pomiaru najmniejszy błąd w ocenie czasu trwania ciąży uzyskuje

się około 12. tygodnia, rozrzut wyników nie przekracza wówczas 7 dni. Jest to pomiar, według którego powinno się określać czas trwania ciąży, ponieważ w III trymestrze różnica wynikająca z rozrzutu wartości pomiarów biometrycznych może wynosić nawet 4 tygodnie. Ocena trofii według wzorów Sheparda i Hadlocka może odbiegać o około 20% od masy urodzeniowej. Ważna jest również ocena objętości płynu owodniowego. W około 75% przypadków IUGR stwierdza się zmniejszenie objętości płynu owodniowego spowodowane ograniczeniem przepływu przez nerki dającym spadek filtracji nerkowej. Stwierdzenie obniżonej wartości pomiaru objętości płynu owodniowego (AFI, *amniotic fluid index*) poniżej 5 cm lub pomiar średnicy największego zbiornika płynu wynoszący mniej niż 2 cm wskazuje na możliwą korelację z hipotrofią [18].

Stwierdzono, że również ocena wielkości łożyska może być przydatna w diagnostyce hipotrofii. Im mniejsze wymiary łożyska, tym mniejsza masa płodu. Brak jednak standaryzacji pomiaru i norm dla masy łożyskowej w poszczególnych tygodniach ciąży, ponadto wykonanie takiego szacunku wymaga dostępności do sprzętu z możliwością pomiarów 3D i 4D. Ocena dojrzałości łożyska w hipotrofii często może wskazywać wyższy stopień w skali Grannuma od spodziewanego w danym wieku ciążowym. Zjawisko takie obserwowane jest również przy niedoborze antytrombiny III (AT III).

Z hipotrofią wewnątrzmaciczną związane są także zaburzenia przepływu przez tętnice maciczne. Pomiar wskaźników przepływu w tętnicach macicznych jest również wykorzystywany w predykcji hipotrofii w I trymestrze ciąży.

Podział na hipotrofię wczesną (E-IUGR) i późną (L-IUGR) z punktem odcięcia w 32. tygodniu ciąży jest uzasadniany zróżnicowaniem IUGR ze względu na czas powstania, rozwój, zmiany w zakresie analizy dopplerowskiej przepływów oraz efekty pourodzeniowe [19, 20].

Hipotrofia wczesna jest wywołana znaczącym uszkodzeniem łożyska lub jego dysfunkcją występującą w I lub II trymestrze ciąży, spowodowaną najprawdopodobniej nieprawidłową inwazją trofoblastu do tętnic spiralnych. Ten typ hipotrofii ma podłoże naczyniowe polegające na nieprawidłowościach w obrębie naczyń trzeciorzędowych kosmków, rozwija się powoli, co pozwala na adaptację płodu do pogarszających się warunków odżywienia wewnątrzmacicznego.

Hipotrofia wczesna jest dość częsta u pacjentek ze stanem przedzrutowym, hipotrofii późnej nie obserwuje się w tych przypadkach [20, 21].

W diagnostyce nieprawidłowości naczyniowych, a tym samym ryzyka wystąpienia IUGR, największą przydatność ma badanie przepływów w tętnicach pępowinowych w I trymestrze ciąży, swoistość badania ocenia się wówczas na 93,3%, a czułość na 15,4%. W odniesieniu

do wczesnego IUGR swoistość badania jest podobna, a czułość wynosi około 39% [22, 23].

Hipotrofia rozpoznawana do 32. tygodnia ciąży nazywana jest hipotrofią wczesną i dość często jest to postać symetryczna. Rozpoznanie to ustala się, gdy szacunkowa masa płodu (EFW, *estimated fetal weight*) znajduje się poniżej 10. centyla i obserwuje się zmniejszenie się wszystkich wymiarów płodu (nawet OCF- punkt kostnienia nasady bliższej kości udowej, jako skutek słabszego uwapniania kośćca). Czynnikiem sprawczym działa we wczesnym okresie ciąży do 16. tygodnia, w okresie hiperplazji komórek, co powoduje zmniejszenie liczby komórek docelowych, lub w okresie hiperplazji i hipertrofii komórek, a więc w 16.-32. tygodniu. Jego efektem może być zmniejszenie liczby nefronów i pojawienie się w okresie dorosłości nadciśnienia tętniczego.

Oparta na pomiarach biometrycznych płodu oraz przepływie w tętnicy pępowinowej ocena obecności późnego IUGR ma czułość szacowaną jedynie na 15-50%, a częstość wyników fałszywie pozytywnych to około 30%. Znacznie bardziej przydatny w diagnostyce późnego IUGR jest wskaźnik mózgowo-pępowinowy (CPR, *cerebral-to-placental resistance ratio*).

Przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne prowadzi do zmian adaptacyjnych zmniejszających zużycie tlenu przez płód, co pozwala na normalizację przepływów w naczyniach. Zjawisko to może powodować ograniczenie przydatności oceny przepływu w tętnicy środkowej mózgu w predykcji zagrożenia nieprawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego płodu.

Postać konstytucjonalna SGA: charakteryzuje się niskim wzrostem ostatecznym i niedoborem masy ciała, co jest uzależnione genetycznie. Nie wymaga leczenia ani wzmożonego monitorowania, nie wpływa na wzrost zagrożenia płodu w okresie okołoporodowym, ponieważ brak jest zmian biochemicznych. Istnieją trudności diagnostyczne w różnicowaniu hipotrofii konstytucjonalnej z hipotrofią symetryczną, co sprawia, że około 40% pacjentek jest niepotrzebnie poddawanych wzmożonemu nadzorowi nad płodem. W różnicowaniu pomocne może być badanie stężenia łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, *placental growth factor*) we krwi matczynej. Obniżone wartości PIGF obserwuje się w IUGR pochodzenia łożyskowego, prawidłowe zaś w postaci konstytucjonalnej. Czułość tej metody oceniana jest na 100%, a jej specyficzność na 86% [20]. Przyczyną hipotrofii symetrycznej mogą być zarówno infekcje wertykalne w I trymestrze ciąży, jak i podłoże genetyczne. Mogą to być zmiany jakościowe: translokacje, delecje, duplikacje, translokacje zrównoważone (4p-, 5p-, 13q-, 18q-), jak również zmiany ilościowe, trisomie (21 – zespół Downa, 18 – zespół Edwardsa, 13 – zespół Patau i 8 – zespół Warkany'ego 2).

Typ mieszany ma cechy obydwu hipotrofii – symetrycznej i asymetrycznej – i stanowi 2–7% ogółu hipotrofii. Najczęściej spotykany jest w ciążyach wielopłodowych (30% IUGR w ciążyach mnogich), co jest zazwyczaj związane z nieprawidłowościami łożyskowymi.

Ostatnio zwraca się również uwagę na znaczącą rolę czynników prozapalnych – interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alfa*) oraz ich polimorfizmów w patomechanizmie IUGR.

Kluczowe znaczenie w diagnostyce IUGR ma porównanie danych z USG przeprowadzonego w I trymestrze z kolejnymi badaniami ultrasonograficznymi oraz tworzenie tak zwanych kanałów wzrastania. Jest to ocena dynamiki zaburzenia wzrastania, dokonywana na podstawie wyników seryjnych badań z oceną biometrii.

W I trymestrze ciąży w celu oceny wieku ciążowego stosuje się pomiar długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL, *crown rump length*), natomiast podczas pomiarów biometrycznych płodu w kolejnych trymestrach ocenia się wymiar dwuciemieniowy główki płodu (BPD, *bi-parietal diameter*), obwód główki płodu (HC, *head circumference*), obwód brzuszka płodu (AC, *abdominal circumference*), dokonuje się pomiaru długości kości udowej płodu (FL, *femur length*) i ewentualnie ocenia się wymiar poprzeczny mózdzku (TCD, *transverse cerebellar diameter*), dzięki czemu uzyskuje się szacunkową masę płodu (EFW, *estimated fetal weight*). Ocena EFW poniżej 10. centyla i pomiar obwodu brzuszka dokonany na wysokości odejścia sznura pępowinowego pozwala na podejrzenie obecności hipotrofii. Oblicza się również wskaźnik HC/AC, który może być prawidłowy w przypadku wczesnego IUGR, wskazując na rozwijające się zaburzenia łożyskowe, wrodzone zakażenia wirusowe, pierwotniakowe drogą wertykalną oraz zaburzenia genetyczne. Podwyższony wskaźnik HC/AC stwierdzany jest w przypadkach hipotrofii późnej, wskazując na zaburzenie wzrastania pochodzenia łożyskowego. Niski wskaźnik HC/AC i niski wskaźnik HC/FL mogą świadczyć o małogłowi (np. wirus Zika). W przypadku dysplazji kończyn wskaźniki HC/FL i AC/FL są wysokie.

Bardzo przydatną metodą oceny stanu wewnątrzmacicznego płodu jest badanie przepływów naczyniowych – analiza przepływu przez tętnicę pępowinową (UA, *umbilical artery*), w której można zaobserwować wzrost oporu przepływu, brak przepływu późnorozkurczowego czy falę wsteczną przepływu w fazie późnorozkurczowej pracy serca. Ocena przepływu przez tętnicę środkową mózgu (MCA, *middle cerebral artery*) może pomóc wykryć spadek oporu przepływu w stosunku do oporu w tętnicy macicznej, a analiza przepływu przez przewód żylny (DV, *ductus venosus*) może wykazać inne niepokojące zjawiska jak wzrost oporu przepływu czy falę wsteczną [23].

Nasilenie hipotrofii ma znaczenie w dalszym rokowaniu. Dokonano podziału stopnia nasilenia hipotrofii

w odniesieniu do siatek centylowych. Pomiędzy 10. a 5. centylem – o średnim nasileniu (LBV- low birth weight), poniżej 5. centyla a 3. centylem – ciężka (VLBV- very low birth weight), poniżej 3. centyla – skrajnie ciężka (ELBV- ekstemely low birth weight). Wraz ze stopniem nasilenia hipotrofii następuje wzrost ryzyka powikłań okresu okołoporodowego i odsetka wcześniactwa. Wzrost ryzyka okołoporodowego obserwuje się już w przedziale pomiędzy 10. a 15. centylem [24].

Częstość występowania hipotrofii w Europie waha się od 5% do 15% w zależności od populacji i wynosi średnio 10%. Dla Polski (wg Instytutu Matki i Dziecka) wynosi około 14%, w tym poniżej 3. centyla około 1% ogółu hipotrofii. Osiemdziesiąt procent stanowi hipotrofia asymetryczna, a 20% – symetryczna. W tej grupie w około 20% stwierdza się współistnienie wad genetycznych lub rozwojowych.

Czynniki regulujące masę płodu

Pourodzeniowo o masie decydują genotyp, odżywienie, produkcja hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową. Przedurodzeniowo na masę wpływają zaopatrzenie w składniki odżywcze (stan naczyń łożyskowych), prawidłowa placentacja, prawidłowy przepływ krwi, odpowiednie stężenie substancji budulcowych i energetycznych we krwi matki, prawidłowy stan hormonalny, hormony łożyskowe, insulina płodowa i insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*), takie jak IGF-1 i IGF-2. Insulinopodobny czynnik wzrostu wpływa na wzrost i różnicowanie się komórek przez specyficzne receptory na powierzchni błon cytoplazmatycznych, jego stężenie jest zależne od stężenia białek wiążących (IGFBP, *insulin-like growth factor binding protein*).

Dziewięćdziesiąt pięć procent białka wiążącego IGF (IGFBP) stanowi IGFBP-3 mające głównie funkcję transportową, ale również zdolność do modyfikowania aktywności czynników wzrostu przez zmianę wrażliwości receptorów lub stymulację komórki do wzrostu bez udziału IGF.

Somatomedyny regulują metabolizm węglowodanów, tłuszczów, pobudzają mitozy komórkowe, wpływają na metabolizm tkanki łącznej, a ich działanie jest zależne od hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), który wpływa na stężenie krążącego IGF-1. Stężenie IGF1-BP zależy od insuliny i jej działania: regulując dostępność wewnątrzkomórkową glukozy, wpływa na masę płodu. Białko IGFBP-1, znane wcześniej jako łożyskowe białko 12 (PP-12, *plasma protein-12*), jest syntetyzowane w endometrium, łożysku, tkankach płodu, obecne w płynie owodniowym od I trymestru ciąży, wykazuje wyższe powinowactwo do IGF niż receptory komórkowe. Łožysko – przez produkcję specyficznych hormonów: kortykotropiny łożyskowej (PACTH, *placental adrenocorticotrophic hormone*), folikulotropiny łożyskowej (PFSH, *placental*

follicle-stimulating hormone), luteotropiny łożyskowej (PLH, *placental luteinizing hormone*) i laktogenu łożyskowego (HPL, *human placental lactogen*) – wpływa na produkcję IGF i w ten sposób na trofię płodu [25].

Leptyna to substancja białkowa o masie 16 kDa, produkowana przez komórki tłuszczowe, mózg, łożysko i mięśnie pod wpływem hormonów płciowych, glukozy, glikokortykosteroidów, cytokin. Wysokie stężenie leptyny może powodować uszkodzenie śródbłonna naczyń przez wzrost proliferacji i migracji komórek naczyniowych mięśni gładkich (VSMC, *vascularsmooth muscle cells*) oraz przez wzrost aktywności MAP-kinazy powodującej stymulację procesów fosforylacji [26].

Również białko S wpływa na odżywienie wewnątrzmaciczne, jest związane z procesem krzepnięcia jako kofaktor aktywowanego białka C uczestniczący w inaktywacji czynników Va i VIIIa. Jest aktywne w formie wolnej, kodowane na chromosomie 3. lokus 3p11.1-q11.2. Produkowane przez hepatocyty, śródbłonek naczyniowy i megakariocyty. Niedobór białka S- wolnego i związanego z białkiem C4b koreluje z wystąpieniem zespołu ograniczonego wzrastania płodu [26, 27].

Najczęstszy mechanizm powstawania hipotrofii, dotyczący około 80% ogółu przypadków, jest bezpośrednio związany z zaburzeniami przepływu maciczno-łożyskowego. Jest to proces nieprawidłowej placentacji prowadzącej do obturacji naczyń i uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego zwiększa agregację płytek, powodując dalsze uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, czego efektem jest niedobór tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), również prowadzący do dalszej obturacji naczyń skutkującej zaburzeniem przepływu maciczno-łożyskowego.

Macierz zewnątrzkomórkowa (ECM, *extracellular matrix*) to proteiny syntetyzowane przez mezenchymalne komórki łożyska (PMCs, *human placental mesenchymal cells*), stanowi ona strukturalny zrąb dla kosmków łożyska. Obniżenie syntezy ECM powoduje wzrost stężenia fibronektyny płodowej (FFN, *fetal fibronectin*), który jest markerem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Jego podwyższone wartości wpływają na syntezę kolagenu (COL I, COL IV), korelując z występowaniem hipotrofii [28].

Leczenie IUGR

Od lat podejmowane są próby wewnątrzmacicznego leczenia IUGR. Początkowo były to infuzje kroplowe roztworu glukozy (stosowane jako odpowiedź na teorię niedoboru glukozy jako przyczyny IUGR), które – jak się okazało – powodowały kwasicę metaboliczną u płodu. Stosowano również wlewy kroplowe galaktozy, która nie powoduje kwasicy, ale okazały się nieskuteczne. Kolejną metodą była hiperalimentacja z dużymi dawkami białka zwierzęcego, która również okazała się nieefektywna,

dając wzrost stężenia puryn i mocznika. Kolejne próby terapii to wlewy dożylnie aminokwasów, podawanie 5- i 20-procentowych roztworów albumin, które wiązały się z wysokim ryzykiem immunizacji ciężarnej. Stosowano również podawanie doowodniowe IGF-1 czy GH. Kolejnymi próbami było doustne stosowanie antyoksydantów witaminy E, witaminy C czy kokarboksylazy z witaminą C.

Przełomowe było zastosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego – 75 mg dziennie. Heparyna również została wprowadzona w monoterapii w dawkach profilaktycznych. Podjęto także próbę zastosowania leków działających obwodowo na naczynia w postaci metyloksantyn czy sildenafilu.

Działanie kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu cyklooksygenazy płytkowej, dając efekt antyagregacyjny, oraz na hamowaniu enzymu – syntazy tromboksanu, co powodowało zmianę proporcji między tromboksanem a prostacykliną na korzyść prostacykliny działającej relaksacyjnie na naczynia [29, 30].

Wyniki badań wieloośrodkowych wskazują na dużą skuteczność zastosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego w ciąży poniżej 16. tygodnia w prewencji stanu przedzręczawkowego, ale również zapobieganiu powikłaniom ciążowym, w tym zespołowi ograniczonego wzrastania płodu [29]. Obecnie za dawkę skuteczną coraz częściej uznaje się 150 mg na dobę, jednakże nawet takie postępowanie nie gwarantuje poprawy perfuzji łożyskowej.

Biorąc pod uwagę najbardziej prawdopodobny mechanizm polegający na restrykcji naczyń, od 1998 roku włączono do terapii IUGR L-argininę, łącząc ją początkowo z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego i/lub z heparyną drobnocząsteczkową.

Około 80% przypadków IUGR/FGR wynika z restrykcji naczyń wywołanej uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego i deficytem tlenu azotu (NO), dlatego do terapii wprowadzono L-argininę – aminokwas stanowiący substrat do produkcji tlenu azotu w obecności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (e-NOS- *endothelial nitric oxide synthase*).

Odłączenie od argininy tlenu azotu powoduje jej przejście w cytrulinę. L-arginina ma również właściwości antyagregacyjne. Pobudza syntezę wewnątrzpłytkowego cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), zmniejszając stężenie wapnia w płytkach krwi i powodując hamowanie agregacji trombocytów. Niesie to ze sobą niewielki wzrost ryzyka hiperkaliemii. W badaniach *in vitro* potwierdzono wpływ argininy na stymulację ścieżki sygnałowej rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) i syntezy białek w komórkach tzw. trophoctodermi [pTr2] Tłumaczy to brak wpływu niedoboru NO w obecności L-argininy na zaburzenia transportu białek, stanowiąc promocję prawidłowego wzrastania [31, 32]

Zastosowanie melatoniny wydaje się obiecujące. Obniża ona konsekwencje nieprawidłowego przepływu krwi w pępowinie w ciążyach powikłanych IUGR w warunkach prawidłowej perfuzji łożyskowej [33].

Kwasy omega-3 zapobiegają zaburzeniom mielinizacji, mają działanie antyagregacyjne przez hamowanie produkcji fibryny. Mogą być przydatne w prewencji w grupie ryzyka, dając obniżenie ryzyka IUGR [34].

Monitorowanie ciężarnych z IUGR

Monitorowanie opiera się na ocenie ultrasonograficznej – badaniu biometrycznym, analizie przepływów naczyniowych, ocenie AFI, ocenie biofizycznej (test Manninga) oraz monitorowaniu kardiokograficznym (KTG) z analizą jakościową (STV, *short term variability*) i oceną akceleracji.

Objawy niedotlenienia płodu w IUGR w analizie dopplerowskiej można podzielić na wczesne, do których należą: wzrost indeksu (czynnika) pulsacji (PI, *pulsatility index*) w UA, obniżenie PI w MCA, centralizacja krążenia – obniżenie wskaźnika CPR, oraz objawy późne: brak późnorozkurczowej prędkości przepływu w UA lub jego odwrócenie, zwiększona pulsacja DV (nieobecna lub odwrócona fala w DV/pulsacja w UA).

Objawy niedotlenienia płodu w IUGR w analizie kardiokograficznej również dzieli się na wczesne (jak umiarkowana tachykardia, zmniejszająca się oscylacja i redukcja liczby akceleracji) oraz późne (zawężona i milcząca oscylacja, STV poniżej 3,5, deceleracje samoistne, bez czynności skurczowej).

W zakresie profilu biofizycznego objawy wczesne to zmniejszenie AFI, spadek aktywności ruchowej płodu i brak ruchów oddechowych płodu. Objawy późne to wystąpienie małowodzia/bezwodzia, obniżone napięcie mięśni płodu, brak aktywności ruchowej, ocena profilu biofizycznego poniżej 6 punktów.

Aktywność ruchowa płodu zależy od czasu trwania ciąży oraz nasilenia kwasicy metabolicznej, która wpływa na zmniejszenie tej aktywności, aż do jej stopniowego zaniku i wystąpienia braku ruchów oddechowych i braku napięcia mięśniowego [35–38].

Termin zakończenia ciąży – wskazania do rozwiązania

Monitorowanie stanu wewnątrzmacicznego płodu za pomocą oceny przepływów naczyniowych jest podstawowym narzędziem pozwalającym na podjęcie właściwej decyzji dotyczącej czasu zakończenia ciąży. Im poważniejsze zaburzenia, tym wcześniej należy rozważyć zakończenie ciąży (ryc. 1).

Proponuje się przyjęcie, że po upływie 34. tygodnia ciąży wskazaniami do jej zakończenia są: wysoki wskaźnik pulsacji (PI) w UA lub/i DV, obniżający się wskaźnik PI w MCA i ocena AFI poniżej 5.

Do 34. tygodnia ciąży, a po upływie 31. tygodnia należy zakończyć ciążę, jeżeli stwierdza się brak przepływu końcowo-rozkurczowego w UA, brak fali alfa w DV, wielkość największej kieszonki płynu owodniowego poniżej 2 cm oraz brak ruchów płodu.

Między 31. tygodniem a końcem 28. tygodnia ciąży wskazaniami do zakończenia ciąży jest obecność fali wstecznej w DV, odwrócenie przepływu końcowo-rozkurczowego w UA, wielkość największej kieszonki płynu owodniowego poniżej 2 cm oraz brak ruchów płodu.

Ekstremalnie wcześnie – poniżej 28. tygodnia ciąży – wskazaniami do jej zakończenia są pojawienie się fali wstecznej alfa w DV i odwrócenie przepływu końcowo-rozkurczowego w UA, wielkość największej kieszonki płynu owodniowego poniżej 2 cm oraz brak ruchów płodu.

U ciężarnych z IUGR/FGR przy prawidłowym AFI i właściwych przepływach w UA i MCA, STV powyżej 5 zaleca się wykonywanie zapisu KTG z analizą cyfrową, dokonywanie oceny STV, określenie profilu biofizycznego oraz przepływu UA i MCA nie rzadziej niż raz w tygodniu. W przypadku nieprawidłowego CPR i/lub spadku przepływu w MCA i/lub małowodzia w ciąży powyżej 37. tygodnia zaleca się jej zakończenie, a poniżej 37. tygodnia – wykonywanie zapisu KTG z analizą cyfrową, dokonywanie oceny STV, określenie profilu biofizycznego oraz przepływu UA i MCA dwa razy w tygodniu.

Zanik przepływu późnorozkurczowego (ADEF, *absent end-diastolic flow*), wsteczny przepływ późnorozkurczowy (RDEF, *reversed end-diastolic flow*) w ciąży powyżej 34. tygodnia są wskazaniem do jej zakończenia, natomiast poniżej 34. tygodnia zaleca się steroidoterapię oraz wykonywanie zapisu KTG z analizą cyfrową, przeprowadzenie oceny STV, określenie profilu biofizycznego, przepływu UA i MCA. Zwiększona pulsacja w DV i/lub STV poniżej 4 powyżej 32. tygodnia ciąży jest wskazaniem do zakończenia ciąży, natomiast poniżej 32. tygodnia zalecane są steroidoterapia, KTG z analizą cyfrową, STV, profil biofizyczny oraz przepływy UA i MCA.

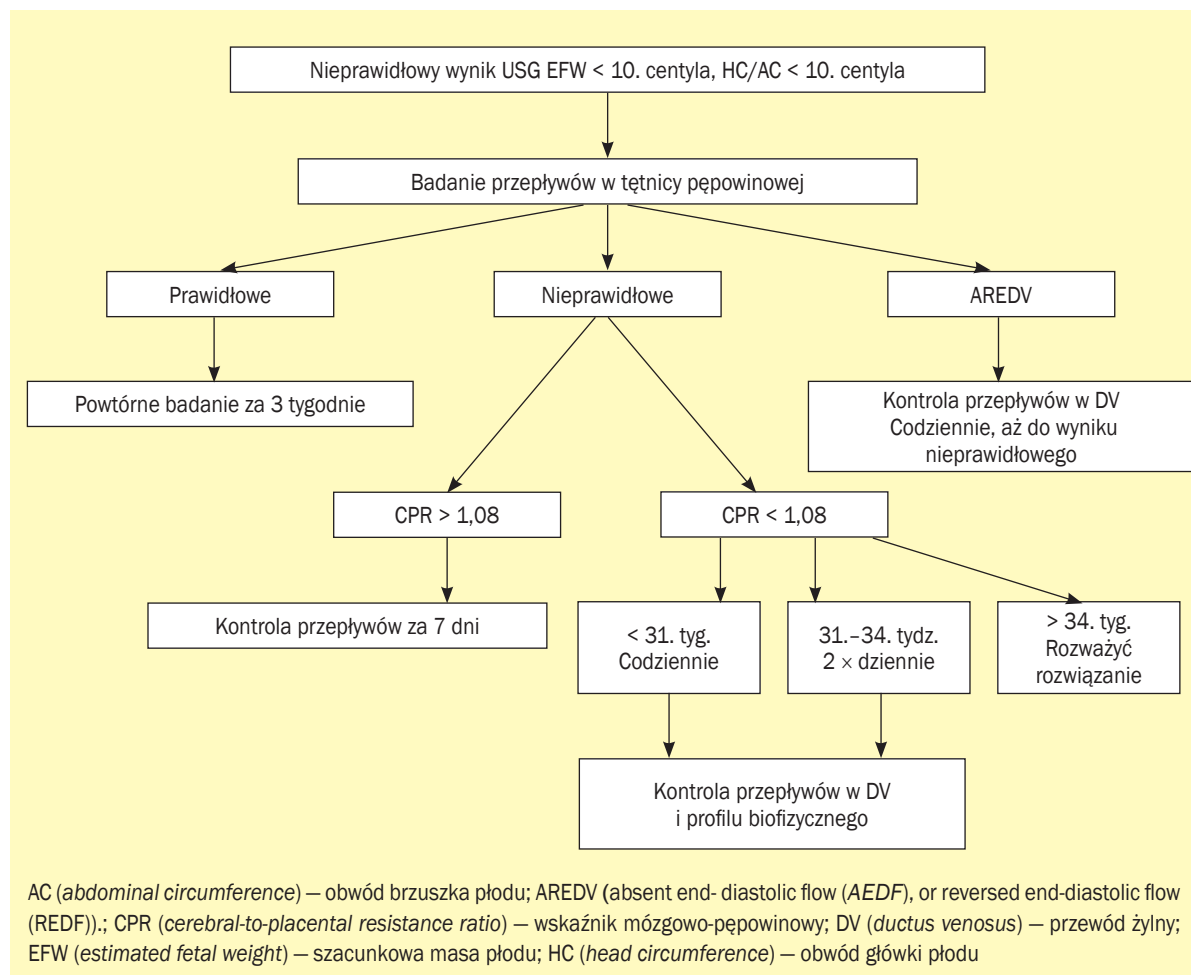
Brak lub odwrócona fala przepływu w DV i/lub STV poniżej 3,5 ms jest wskazaniem do rozwiązania ciąży w ośrodku o III stopniu referencyjności wyposażonym w OIOM neonatologiczny [35–38].

Wnioski

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu jest trudne do skutecznego leczenia ze względu na wieloprzyczynowość i – jak dotąd – brak jednej skutecznej metody terapeutycznej. Nie mija w momencie urodzenia i powoduje odległe skutki zdrowotne w dorosłym życiu.

Przedwczesne zakończenie ciąży jest zalecane w przypadku nieprawidłowych wyników badań monitorujących stan płodu.

Konieczne jest zapobieganie hipotrofii w grupach ryzyka.



Rycina 1. Proponowane postępowanie diagnostyczne (wg [39])

Abstract

Intrauterine growth restriction (IUGR, FGR) due to WHO definition is a pregnancy condition in which fetus achieves growth less than 10th percentile for estimated fetal weight (EFW). Risk factors of IUGR could be divided into maternal, fetal and utero-placental. Between risk factors actually presence of abnormal concentration of biochemical markers as protein PAPP_A, placental growth factor – PIGF and soluble receptor VEGF – sFlt-1 were found. Long term effect is connected to intrauterine growth restriction as body mass deficiency, short height, immunological disturbances, neuropsychiatric disorders, metabolic syndrome, gout. Ultrasound examination is the most precise diagnostic method of IUGR. IUGR is divided into early and late, previously divided into symmetrical, asymmetrical, mixed and constitutional. The grade of IUGR is estimated due to achieved percentile of EFW. Treatment in majority of cases is non-effective. Mode of action is dependent of pregnancy timing and results of fetal wellbeing monitoring. Conclusion. IUGR is not easy to successful treatment because of multifactor origin and still there is no effective therapeutic method. IUGR is not passing by delivery and cause long term effects. Preterm delivery is recommended in case of abnormal results of fetal wellbeing monitoring results. There is the need of prevention of IUGR in IUGR risk factors group.

Key words: IUGR, FGR, diagnosis, treatment, fetal monitoring

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 3: 93–102

Piśmiennictwo

- Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate*. 2001; 80(4): 277–285, doi: [10.1159/000047157](https://doi.org/10.1159/000047157), indexed in Pubmed: [11641551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641551/).
- Fay R, Ellwood D. Categories of intrauterine growth retardation. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 1993; 5(04): 203–212, doi: [10.1017/s0965539500000899](https://doi.org/10.1017/s0965539500000899).
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(4): 290.e1–290.e290, doi: [10.1016/j.ajog.2013.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007), indexed in Pubmed: [23531326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531326/).
- Copel JA, Bahtiyar MO. A practical approach to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2014; 123(5): 1057–1069, doi: [10.1097/AOG.0000000000000232](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000232), indexed in Pubmed: [24785859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785859/).
- Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(2): 481–487, doi: [10.1016/j.ajog.2004.01.036](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.036), indexed in Pubmed: [15343225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15343225/).
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(4): 290.e1–290.e6, doi: [10.1016/j.ajog.2013.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007), indexed in Pubmed: [23531326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531326/).
- Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, et al. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2014; 7(2): 165–171, indexed in Pubmed: [25408721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408721/).
- De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012; 44(1): 1–9, doi: [10.3858/emmm.2012.44.1.025](https://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.1.025), indexed in Pubmed: [22228176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22228176/).
- Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, et al. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29(2): 148–154, doi: [10.1159/000321694](https://doi.org/10.1159/000321694), indexed in Pubmed: [21079385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079385/).
- Ong CY, Lee CP, Leung KY, et al. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG*. 2000; 107(10): 1265–1270, indexed in Pubmed: [11028579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11028579/).
- Intrauterine Growth Restriction. SpringerReference. , doi: [10.1007/springerreference_180206](https://doi.org/10.1007/springerreference_180206).
- Theelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159(2): 209–225, doi: [10.1007/s00701-016-3046-3](https://doi.org/10.1007/s00701-016-3046-3), indexed in Pubmed: [27957604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27957604/).
- Hibbard ED, Kenna AP. Valine/glycine ratio in newborn infants. *Biol Neonate*. 1975; 27(1-2): 56–60, doi: [10.1159/000240759](https://doi.org/10.1159/000240759), indexed in Pubmed: [1148350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1148350/).
- Chan P, Morris J, Leslie G, et al. The Long-Term Effects of Prematurity and Intrauterine Growth Restriction on Cardiovascular, Renal, and Metabolic Function. *International Journal of Pediatrics*. 2010; 2010: 1–10, doi: [10.1155/2010/280402](https://doi.org/10.1155/2010/280402).
- Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA, et al. DNA methylation in the human placenta and fetal growth (review). *Mol Med Rep*. 2012; 5(4): 883–889, doi: [10.3892/mmr.2012.763](https://doi.org/10.3892/mmr.2012.763), indexed in Pubmed: [22294146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22294146/).
- Tolcos M, Markwick R, O'Dowd R, et al. Intrauterine Growth Restriction: Effects on Neural Precursor Cell Proliferation and Angiogenesis in the Foetal Subventricular Zone. *Developmental Neuroscience*. 2015; 37(4-5): 453–463, doi: [10.1159/000371344](https://doi.org/10.1159/000371344).
- Lim K, Armitage J, Stefanidis A, et al. IUGR in the Absence of Postnatal “Catch-Up” Growth Leads to Improved Whole Body Insulin Sensitivity in Rat Offspring. *Pediatric Research*. 2011; 70(4): 339–344, doi: [10.1203/pdr.0b013e31822a65a3](https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31822a65a3).
- Deter RL, Lee W, Sangi-Haghpeykar H, et al. Personalized third-trimester fetal growth evaluation: comparisons of individualized growth assessment, percentile line and conditional probability methods. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(2): 177–185, doi: [10.3109/14767058.2014.995083](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.995083), indexed in Pubmed: [25491881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491881/).
- Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36(2): 99–105, doi: [10.1159/000355525](https://doi.org/10.1159/000355525), indexed in Pubmed: [24217372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217372/).
- Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36(2): 136–142, doi: [10.1159/000353631](https://doi.org/10.1159/000353631), indexed in Pubmed: [23886893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23886893/).
- Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 36(2): 117–128, doi: [10.1159/000359969](https://doi.org/10.1159/000359969), indexed in Pubmed: [24577279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577279/).
- Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43(5): 500–507, doi: [10.1002/uog.13275](https://doi.org/10.1002/uog.13275), indexed in Pubmed: [24339044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24339044/).
- Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32(2): 160–167, doi: [10.1002/uog.5386](https://doi.org/10.1002/uog.5386), indexed in Pubmed: [18634130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18634130/).
- Buscicchio G, Milite V, D'Emidio L, et al. Analysis of fetal biometric measurements in the last 30 years. *J Prenat Med*. 2008; 2(1): 11–13, indexed in Pubmed: [22439020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22439020/).
- Lehnen H, Mosblech N, Reineke T, et al. Prenatal Clinical Assessment of sFlt-1 (Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio as a Diagnostic Tool for Preeclampsia, Pregnancy-induced Hypertension, and Proteinuria. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013; 73(5): 440–445, doi: [10.1055/s-0032-1328601](https://doi.org/10.1055/s-0032-1328601), indexed in Pubmed: [24771924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771924/).
- Pasqualini JR, Chetrite GS. The formation and transformation of hormones in maternal, placental and fetal compartments: biological implications. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016; 27(1): 11–28, doi: [10.1515/hmbci-2016-0036](https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0036), indexed in Pubmed: [27567599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567599/).
- De Bonis M, Sabatini L, Galeazzi LR, et al. Maternal serum protein S forms in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160(2): 142–

- 146, doi: [10.1016/j.ejogrb.2011.10.008](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.10.008), indexed in Pubmed: [22104477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104477/).
28. Oefner CM, Sharkey A, Gardner L, et al. Collagen type IV at the fetal-maternal interface. *Placenta*. 2015; 36(1): 59–68, doi: [10.1016/j.placenta.2014.10.012](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.012), indexed in Pubmed: [25465704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465704/).
29. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018; 15(5): 4361–4369, doi: [10.3892/etm.2018.5972](https://doi.org/10.3892/etm.2018.5972), indexed in Pubmed: [29725376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725376/).
30. Ali MK, Amin ME, Amin AF, et al. Evaluation of the effectiveness of low-dose aspirin and omega 3 in treatment of asymmetrically intrauterine growth restriction: A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 210: 231–235, doi: [10.1016/j.ejogrb.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.002), indexed in Pubmed: [28068596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068596/).
31. Karowicz-Bilińska A, Kuś E, Kowalska-Koprek U. [The total antioxidative activity measured by FRAP method in women with intrauterine growth restriction treated by L-arginine]. *Przegl Lek*. 2005; 62(12): 1355–1357, indexed in Pubmed: [16786747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16786747/).
32. Tan B, Li X, Wu G, et al. Dynamic changes in blood flow and oxygen consumption in the portal-drained viscera of growing pigs receiving acute administration of (L)-arginine. *Amino Acids*. 2012; 43(6): 2481–2489, doi: [10.1007/s00726-012-1328-5](https://doi.org/10.1007/s00726-012-1328-5), indexed in Pubmed: [22660901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22660901/).
33. Lemley CO, Camacho LE, Meyer AM, et al. Dietary melatonin supplementation alters uteroplacental amino acid flux during intrauterine growth restriction in ewes. *Animal*. 2013; 7(9): 1500–1507, doi: [10.1017/S1751731113001006](https://doi.org/10.1017/S1751731113001006), indexed in Pubmed: [23764235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764235/).
34. Haghiac M, Yang Xh, Presley L, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Inflammation in Obese Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137309, doi: [10.1371/journal.pone.0137309](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137309), indexed in Pubmed: [26340264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26340264/).
35. Mandruzzato GP, Meir YJ, Maso G, et al. Monitoring the IUGR fetus. *J Perinat Med*. 2003; 31(5): 399–407, doi: [10.1515/JPM.2003.062](https://doi.org/10.1515/JPM.2003.062), indexed in Pubmed: [14601262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14601262/).
36. Senat MV, Tsatsaris V. [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013; 42(8): 941–965, doi: [10.1016/j.jgyn.2013.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.017), indexed in Pubmed: [24216302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216302/).
37. Marsál K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23(6): 857–870, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2009.08.011](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.08.011), indexed in Pubmed: [19854682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854682/).
38. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016; 10: 67–83, doi: [10.4137/CMPed.S40070](https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070), indexed in Pubmed: [27441006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27441006/).
39. Aditya I, Tat V, Sawana A, et al. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016; 9(2): 117–126, doi: [10.3233/NPM-16915132](https://doi.org/10.3233/NPM-16915132), indexed in Pubmed: [27197939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197939/).