

Wyniki badań dopplerowskich u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedrzucawkowego

Results of Doppler examinations in fetuses of mothers with early- and late-onset preeclampsia

Jakub Kornacki, Jana Skrzypczak

Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Ocena przepływów krwi w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedrzucawkowego.

Materiał i metody: Badaniem objęto 50 pacjentek ze stanem przedrzucawkowym w 3. trymestrze ciąży, w tym 30 z wczesną postacią PE i 20 z późną postacią choroby. Wczesną postać stanu przedrzucawkowego diagnozowano w sytuacji jej rozpoznania przed 34 tygodniem ciąży, a późną gdy była diagnozowana w lub po 34 tygodniu. U wszystkich pacjentek dokonano oceny przepływu krwi w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu płodu. Każdorazowo dokonywano pomiaru wartości wskaźnika pulsacji (PI) oraz obliczano wskaźnik mózgowo-pępowinowy.

Wyniki: Średnia wartości wskaźnika pulsacji w tętnicy pępowinowej była istotnie wyższa u płodów matek z wczesną PE aniżeli u płodów kobiet z późną postacią stanu przedrzucawkowego. Z kolei wartość wskaźnika mózgowo-pępowinowego CUR była istotnie niższa u płodów z ciążą powikłaną wczesną postacią choroby w porównaniu do późnej PE. We wczesnej postaci PE stwierdzono istotnie wyższy odsetek nieprawidłowych wyników badania dopplerowskiego zarówno w tętnicy pępowinowej jak i tętnicy środkowej mózgu płodów. Powyższy trend dotyczył także wartości CUR w obu grupach.

Wnioski:

1. Wczesną postać stanu przedrzucawkowego cechuje wyraźnie większy stopień zaburzeń przepływu łożyskowego aniżeli późną postać choroby.
2. Uzyskane rezultaty badań dopplerowskich wskazują na istotną rolę patologii łożyska głównie we wczesnej postaci stanu przedrzucawkowego.
3. Odmienności patofizjologiczne między wczesną a późną postacią stanu przedrzucawkowego skłaniają do różnicy w podejściu klinicznym do pacjentek, w zależności od postaci choroby, w tym do położenia nacisku na badanie dopplerowskie płodu głównie we wczesnej postaci schorzenia.
4. Obecność lub brak zaburzeń przepływu łożyskowego w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym wydaje się ściśle determinować obraz kliniczny choroby co tym samym sugeruje możliwość alternatywnego podziału choroby na postać matczyną i łożyskową.

Słowa kluczowe: **stan przedrzucawkowy / łożysko / ultrasonografia / badanie dopplerowskie / tętnica pępowina / tętnica środkowa mózgu /**

Adres do korespondencji:

Jakub Kornacki
Klinika Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska
tel./fax: 618419302
e-mail:kuba.kornacki@wp.pl

Otrzymano: 15.01.2014
Zaakceptowano do druku: 30.03.2014

Jakub Kornacki, Jana Skrzypczak. Wyniki badań dopplerowskich u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedzucawkowego.

Abstract

Objectives: Comparison of fetal umbilical and middle cerebral artery flow between early- and late-onset preeclampsia.

Material and methods: Our study was conducted among 50 patients with preeclampsia in the third trimester of pregnancy and included 30 women with early-onset and 20 with late-onset disease. Early-onset preeclampsia (EOP) and late-onset preeclampsia (LOP) were defined as onset of the disease before and after 34 weeks of gestation, respectively. Doppler examinations of the fetal umbilical and middle cerebral artery were performed in all patients. Pulsatility Index (PI) and cerebral-umbilical ratio (CUR) were measured each time.

Results: Mean value of the umbilical artery PI was significantly higher in fetuses of patients with EOP in comparison to LOP, whereas mean PI value in MCA was significantly lower in fetuses from the group with EOP than LOP. The percentage of abnormal results of fetal Doppler examinations, both in the umbilical artery and middle cerebral artery, was significantly higher in EOP than in LOP. The same tendency was observed for CUR.

Conclusions:

1. Early-onset preeclampsia is characterized by significantly higher degree of placental insufficiency than late-onset disease.
2. The obtained results indicate a significant, pathological role of the placenta in early-onset preeclampsia.
3. Pathophysiological differences between early- and late-onset preeclampsia lead to different clinical approach to patients, depending on the type of the disease, including emphasis on Doppler examination in the early-onset preeclampsia.
4. The presence or absence of placental insufficiency in pregnancy complicated by preeclampsia seems to determine the clinical course of the disease, thus allowing for an alternative classification of the condition into placental and maternal preeclampsia.

Key words: **preeclampsia / placenta / ultrasonography / Doppler examination / umbilical artery / middle cerebral artery /**

Wstęp

Współcześnie, w medycynie perinatalnej, podstawowym wskazaniem do badania dopplerowskiego u płodu jest wewnątrzmaciczne ograniczenie jego wzrastania (IUGR) uwarunkowane niewydolnością łożyska, zarówno idiopatyczną jak i towarzyszącą stanowi przedzucawkowemu (PE) [1]. W powyższych sytuacjach klinicznych badanie dopplerowskie płodu jest niezwykle przydatne w prognozowaniu dalszego przebiegu ciąży, w tym w ocenie ryzyka wystąpienia objawów zagrożenia życia płodu oraz śmierci wewnątrzmacicznej płodu [1]. Tym samym, badanie dopplerowskie w połączeniu z badaniem kardiograficznym odgrywa podstawową rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych co do momentu zakończenia ciąży powikłanej IUGR [2].

Przydatność badania dopplerowskiego u płodu w ciąży powikłanej stanem przedzucawkowym wynika z częstego współwystępowania IUGR i stanu przedzucawkowego. Odnosi się to zwłaszcza do wczesnej postaci PE (<34 tygodnia ciąży), w której ograniczenie wzrastania płodu występuje znacznie częściej niż w późnej postaci choroby (≥34 tygodnia ciąży) [3, 4, 5].

W praktyce klinicznej zastosowanie znajduje zarówno ocena przepływów krwi w naczyniach tętniczych płodu, jak i naczyniach żylnych, z tym że zmiany w przepływach tętniczych pojawiają się wcześniej i poprzedzają późne zmiany w krążeniu żylnym u płodu [2]. Dlatego też ocena przepływów tętniczych u płodu, zwłaszcza w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu, znajduje największą przydatność w codziennej pracy klinicznej.

Cel pracy

Celem pracy była ocena porównawcza przepływów krwi w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedzucawkowego.

Materiał i metody

Badaniem objęto 50 pacjentek ze stanem przedzucawkowym w 3. trymestrze ciąży, w tym 30 z wczesną postacią PE i 20 z późną postacią choroby.

Stan przedzucawkowy

Kryteriami rozpoznania stanu przedzucawkowego było:

- 1) podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (≥140 mmHg i/lub ≥90 mmHg) stwierdzone po raz pierwszy po 20 tygodniu ciąży, oraz
- 2) białkomocz (≥300 mg/dobę), stwierdzony po raz pierwszy po 20 tygodniu ciąży [6].

Wczesną postać stanu przedzucawkowego diagnozowano w sytuacji jej rozpoznania przed 34 tygodniem ciąży, a późną gdy była diagnozowana w lub po 34 tygodniu [4, 5].

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania (IUGR)

Podstawą rozpoznania IUGR było stwierdzenie masy płodu w badaniu ultrasonograficznym odpowiadającej wartości <10 centyla dla danego tygodnia ciąży.

Badanie dopplerowskie

Przepływ krwi w tętnicy pępowinowej rejestrowany był w obrębie wolnej pętli pępowiny, w okresie braku występowania ruchów oddechowych oraz ruchów całego ciała płodu. Kąt pomiaru nie przekraczał 30°.

Każdorazowo dokonywano pomiaru wartości wskaźnika pulsacji oraz rejestrowano ewentualny brak lub odwrócenie przepływu końcowo-rozkurczowego w tętnicy pępowinowej. Za prawidłową uznawano wartość wskaźnika pulsacji (PI) w tętnicy pępowinowej wyższą niż 2 SD powyżej średniej dla danego tygodnia ciąży przyjmując wartości referencyjne za Gudmunsonem i Marsalem [7].

Jakub Kornacki, Jana Skrzypczak. Wyniki badań dopplerowskich u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedrzucawkowego.

Odzwierciedleniem skrajnie nieprawidłowego przepływu krwi w tętnicy pępowinowej był brak lub odwrócony przepływ końcowo-rozkurczowy (AREDF).

Przepływ krwi w tętnicy środkowej mózgu płodu analizowany był po wcześniejszym uwidocznieniu koła tętniczego Willisa oraz odejścia tętnicy środkowej mózgu od tętnicy szyjnej wewnętrznej. Kąt pomiaru w trakcie badania nie przekraczał 30°. Wykładnikiem centralizacji krążenia u płodu było stwierdzenie wartości PI niższej niż 2 SD poniżej średniej dla danego tygodnia ciąży. W analizie wykorzystano ogólnie przyjęte wartości referencyjne wskaźnika pulsacji dla tętnicy środkowej mózgu wg Mariego i Detera [8].

We wszystkich przypadkach dokonywano pomiaru wartości wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CUR) będącego ilorzem wartości PI w tętnicy środkowej mózgu i w tętnicy pępowinowej. Za wykładnik centralizacji krążenia u płodu uznawano wartość CUR <1,08, niezależnie od tygodnia ciąży [9].

Do ostatecznej analizy brano pod uwagę wynik ostatniego badania dopplerowskiego przed porodem.

Do badań ultrasonograficznych, w tym dopplerowskich, wykorzystywano aparat Philips HDI 4000 zaopatrzony w głowice 3,5 oraz 5 MHz, pracujący w czasie rzeczywistym, z opcją kolorowego oraz pulsacyjnego Dopplera.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej użyto pakietu SigmaStat 3.5 (Stat Software, Inc., USA). Analizę rozkładu badanych zmiennych oparto na teście Shapiro-Wilka. Do oceny istotności statystycznej zaobserwowanych zmiennych wykorzystano t-test dla zmiennych niezależnych, o rozkładzie parametrycznym. Dla zmiennych niezależnych o rozkładzie nieparametrycznym zastosowano test Manna-Whitney'a. Do porównania rozkładu cech jakościowych wykorzystano test chi-kwadrat. Dla zastosowanych metod oceny statystycznej przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki

Wczesną postać PE rozpoznawano średnio w 30 tygodniu ciąży, a późną postać choroby w 36 tygodniu ciąży ($p < 0,001$). Średni tydzień zakończenia ciąży u pacjentek z wczesną postacią stanu przedrzucawkowego był istotnie niższy niż w późnej postaci schorzenia (32 vs 37 tydzień; $p < 0,001$). Średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi, dobowej utraty białka w moczu oraz IUGR nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Masa urodzeniowa noworodków matek z wczesną PE była istotnie niższa niż dzieci kobiet z późną postacią choroby ($p < 0,001$).

Charakterystyka kliniczna pacjentek w obu grupach przedstawiona jest w tabeli I.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna pacjentek z wczesną i późną postacią stanu przedrzucawkowego.

	Postać wczesna n=30	Postać późna n=20	P
Wiek	33 (21-40)	32 (25-38)	NS
BMI w momencie rozpoznania PE	28,7 (22,6-33,1)	29,9 (23,5-46,5)	NS
Tydzień ciąży, w którym rozpoznano PE	30 (24-33)	36 (34-38)	$p < 0,001$
Tydzień zakończenia ciąży	32 (28-36)	37 (35-39)	$p < 0,001$
Sposób porodu			
– droga pochwowa (%)	0 %	23,1 %	$p = 0,034$
– cięcie cesarskie (%)	100 %	76,9 %	
Średnia wartość ciśnienia skurczowego (mmHg)	165 (140-210)	160 (140-200)	NS
Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego (mmHg)	100 (90-120)	100 (80-120)	NS
Białkomocz (g/dobę)	4,9 (0,36-22,2)	2,4 (0,3-10,5)	NS
IUGR (%)	64	37,5	NS
Masa urodzeniowa noworodków (g)	1259 ± 406,8	2914 ± 568,8	$p < 0,001$

Wartości są podane jako mediany (min-max), dla masy urodzeniowej noworodków podane są średnie ± odchylenie standardowe
BMI (Body Mass Index) – Wskaźnik Masy Ciała

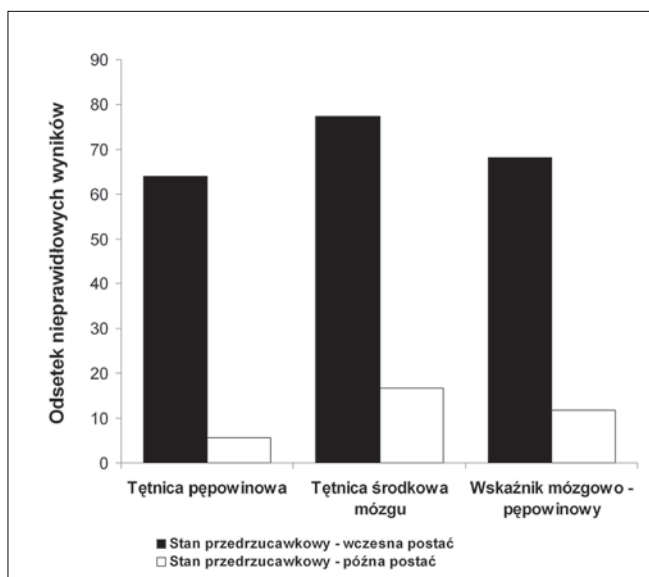
Tabela II. Wyniki badania dopplerowskiego w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedrzucawkowego.

	Postać wczesna n=30	Postać późna n=20	P
PI w tętnicy pępowinowej	1,49 ± 0,35	0,98 ± 0,2	$p < 0,01$
AREDF (%)	30	0	
PI w tętnicy środkowej mózgu	1,4 ± 0,25	1,52 ± 0,33	NS
Wskaźnik mózgowo-pępowinowy (CUR)	1,04 ± 0,36	1,64 ± 0,5	$p < 0,001$

Jakub Kornacki, Jana Skrzypczak. Wyniki badań dopplerowskich u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedzruciawkowego.

Średnia wartości wskaźnika pulsacji w tętnicy pępowinowej była istotnie wyższa u płodów matek z wczesną PE aniżeli u płodów kobiet z późną postacią stanu przedzruciawkowego ($p < 0,01$). Z kolei wartość wskaźnika mózgowo-pępowinowego była istotnie niższa u płodów z ciężą powikłanych wczesną postacią choroby w porównaniu do późnej PE ($p < 0,001$). Wyniki badania dopplerowskiego u płodów w obu grupach przedstawiono w tabeli II.

We wczesnej postaci PE stwierdzono istotnie wyższy odsetek nieprawidłowych wyników badania dopplerowskiego zarówno w tętnicy pępowinowej jak i tętnicy środkowej mózgu płodów. Powyższy trend dotyczył także wartości CUR w obu grupach. (Rycina 1).



Rycina 1. Odsetek nieprawidłowych wyników badania dopplerowskiego w tętnicy pępowinowej i tętnicy środkowej mózgu u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedzruciawkowego.

Dyskusja

Stan przedzruciawkowy stanowi nadal, u progu XXI wieku, jeden z największych problemów klinicznych w medycynie perinatalnej. Dlatego też, wobec ograniczonych metod profilaktyki oraz braku efektywnej terapii stanu przedzruciawkowego, bardzo istotnym dla klinicystów wydaje się wybór właściwego sposobu nadzoru nad matką i płodem, w zależności od postaci choroby.

Aktualnie, nie ma wątpliwości co do tego, że stan przedzruciawkowy, z punktu widzenia klinicznego, to więcej niż jedna jednostka chorobowa [3]. Najbardziej popularny jest podział na postać wczesną (*early-onset*) i późną (*late-onset*), przy czym granicą podziału według niektórych autorów jest 34 tydzień ciąży, a według innych 32 tydzień [10, 11, 12]. Jakkolwiek ściśle ustalona granica podziału na oba typy choroby ułatwia właściwą klasyfikację, to kluczowe znaczenie w odniesieniu do podejścia klinicznego ma współwystępowanie lub brak wykładników niewydolności łożyska i jego konsekwencji w postaci IUGR. Dlatego też między innymi alternatywnym podziałem stanu przedzruciawkowego jest wyróżnienie tzw. postaci łożyskowej oraz postaci matczynej [3, 13]. Obecność zaburzeń przepływu łożyskowego jest cechą charakterystyczną postaci łożyskowej choroby [3].

Niezależnie od tygodnia ciąży, który przyjmujemy za granicę podziału na postać wczesną i późną, najważniejsza jest świadomość, że im wcześniej pojawiają się objawy kliniczne stanu przedzruciawkowego, tym większe ryzyko zaburzeń przepływu łożyskowego krwi i tym samym powikłań płodowych, włącznie ze śmiercią wewnątrzmaciczną płodu. Potwierdzeniem tego są poporodowe wyniki badań histopatologicznych łożysk pacjentek z przebyłym stanem przedzruciawkowym [13, 14]. Wykazano w nich odwrotną korelację między ilością zmian patologicznych w łożysku związanych z upośledzonym jego ukrwieniem a tygodniem wystąpienia choroby oraz tygodniem zakończenia ciąży. Świadczy to bezsprzecznie o istotniejszej roli patologii łożyska, źródłem której jest między innymi zaburzenie inwazji trofoblastu w pierwszej połowie ciąży, w patofizjologii wczesnej postaci stanu przedzruciawkowego w porównaniu do późnej postaci schorzenia.

Przytoczone powyżej rezultaty pomagają w lepszym zrozumieniu różnorodnego obrazu klinicznego PE, w zależności od tygodnia wystąpienia choroby. Jednocześnie pomagają uświadomić sobie istnienie innych, pozałożyskowych, czynników patogenezycznych w późnej postaci schorzenia, w tym pierwotnych zaburzeń gospodarki lipidowej, hiperinsulinemii czy angiopatii [3].

Uzyskane w badaniach własnych wyniki w zakresie badań dopplerowskich u płodu, odzwierciedlające stopień zaburzeń przepływu łożyskowego, nie pozostawiają żadnych złudzeń co do stopnia ich przydatności w zależności od postaci choroby. Wysoki odsetek nieprawidłowych wyników badań zarówno w tętnicy pępowinowej, jak i w tętnicy środkowej mózgu płodów u matek z wczesną postacią choroby wskazuje na częste występowanie niewydolności łożyska w tej grupie chorych oraz podkreśla znaczenie tej metody w monitorowaniu stopnia zaburzeń hemodynamicznych. Ostatecznie ma to pomóc klinicyście w podejmowaniu decyzji co do momentu zakończenia ciąży.

Wartym podkreślenia jest fakt, że aż u 6 pacjentek (30%) z wczesną postacią PE stwierdzono AREDF w tętnicy pępowinowej u płodów, co może stanowić jedyne i bezpośrednie wskazanie do zakończenia ciąży. Z kolei w grupie kobiet z późną postacią PE tylko u 5,6% oraz 16,7% płodów stwierdzono odpowiednio nieprawidłowy wynik przepływów w tętnicy pępowinowej i środkowej mózgu, a u żadnego z nich nie wykazano AREDF w tętnicy pępowinowej. Wskazuje to na rzadkie występowanie zaburzeń przepływu łożyskowego w tej grupie pacjentek i co za tym idzie znacznie mniejszą przydatność badania dopplerowskiego w diagnostyce i monitorowaniu matek i płodów w późnej postaci stanu przedzruciawkowego.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest analogicznych doniesień, w których autorzy porównywaliby wyniki badania dopplerowskiego u płodów w ciążach powikłanych wczesną i późną postacią stanu przedzruciawkowego. Jednakże rezultaty prac, w których porównywano wyniki perinatologiczne w obu postaciach PE wyraźnie podkreślają odmienną kliniczną obu postaci choroby, wyrażającą się między innymi istotnie wyższym odsetkiem IUGR i cięć cesarskich we wczesnej postaci stanu przedzruciawkowego, w porównaniu do późnego typu choroby [10, 15]. Różnica w częstości powyższych powikłań jest ewidentną konsekwencją zaburzeń przepływu łożyskowego krwi, typowego zwłaszcza dla wczesnej postaci PE.

Uzyskane przez nas wyniki w zakresie badań dopplerowskich u płodów matek z dwoma postaciami stanu przedzruciaw-

Jakub Kornacki, Jana Skrzypczak. Wyniki badań dopplerowskich u płodów matek z wczesną i późną postacią stanu przedzucawkowego.

kowego znajdują swoje odbicie w rezultatach badań na temat wczesnej i późnej postaci IUGR [2, 16, 17]. Autorzy powyższych prac wykazali odmienny typ zaburzeń przepływu krwi u płodów z IUGR, w zależności od tygodnia ciąży, w którym rozpoznano ograniczenie wzrastania płodu. I tak, w przypadku wczesnej postaci IUGR (<34 tygodniem ciąży) zaburzenia przepływu stwierdzono zarówno w tętnicy pępowinowej, tętnicy środkowej mózgu, jak i naczyniach żylnych płodu, a w późnej postaci IUGR (>34 tygodnia ciąży) głównie w tętnicy środkowej mózgu [16, 17].

W badaniach własnych, w późnej postaci PE, nieprawidłowe przepływy w tętnicy środkowej mózgu płodów stwierdzane były częściej aniżeli w tętnicy pępowinowej.

Wnioski

1. Wczesną postać stanu przedzucawkowego cechuje wyraźnie większy stopień zaburzeń przepływu łożyskowego aniżeli późną postać choroby.
2. Uzyskane rezultaty badań dopplerowskich wskazują na istotną rolę patologii łożyska głównie we wczesnej postaci stanu przedzucawkowego.
3. Odmienności patofizjologiczne między wczesną a późną postacią stanu przedzucawkowego skłaniają do różnicy w podejściu klinicznym do pacjentek, w zależności od postaci choroby, w tym do położenia nacisku na badanie dopplerowskie płodu głównie we wczesnej postaci schorzenia.
4. Obecność lub brak zaburzeń przepływu łożyskowego w ciąży powikłanej stanem przedzucawkowym wydaje się ściśle determinować obraz kliniczny choroby co tym samym sugeruje możliwość alternatywnego podziału choroby na postać maczyną i łożyskową.

Piśmiennictwo

1. Seyam YS, Al-Mahmeid MS, Al-Tamimi HK. Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome. *Int J Gynecol Obstet.* 2002, 77, 131-137.
2. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placenta dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011, 37, 501-514.
3. Kornacki J, Skrzypczak J. Stan przedzucawkowy - dwie postacie tej samej choroby. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 432-437.
4. Von Dadarszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003, 22, 143-148.
5. Eastbrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011, 25, 435-447.
6. Roberts JM, Person G, Cutler J, [et al.], Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension.* 2003, 41, 437-445.
7. Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical artery and uteroplacental blood flow velocity waveforms in normal pregnancy - a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998, 67, 347-354.
8. Mari G, Deter R. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 166, 1262-1270.
9. Gramellini D, Folli MC, Raboni S [et al.] Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1992, 79, 416-420.
10. Masuyama H, Legawa T, Sumida Y, [et al.]. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010, 117, 314-320.
11. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011, 66, 497-506.
12. van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, [et al.]. Are Early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease- what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy.* 2010, 29, 457-467.
13. Zhang P, Schmidt M, Cook L. Maternal vasculopathy and histologic diagnosis of preeclampsia: poor correlation of histologic changes and clinical manifestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 1050-1056.
14. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, [et al.]. Placenta lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011, 39, 641-652.
15. Kucukgoz G, Ozgunen FT, Buyukkurt S, [et al.]. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, 26, 1228-1233.
16. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, [et al.]. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001, 18, 564-570.
17. Turan OM, Turan S, Gungor S, [et al.] Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008,

Oświadczenie autorów

1. Jakub Kornacki – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Jana Skrzypczak – współautor tekstu pracy i protokołu, korekta i aktualizacja literatury, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.