

NATALIA BURSACOVSCAIA

ROLUL PATOLOGIEI PLACENTEI ȘI ANEXELOR ÎN DECESUL INTRAUTERIN AL FĂTULUI

IMSP Institutul Mamei și Copilului

În majoritatea lor toate complicațiile obstetricale și maladiile materne pot să se complice cu afectarea placentară, instalarea insuficienței placentare și, ca rezultat, decesul antenatal al fătului. Totodată, cercetătorii încearcă să depisteze modificări placentare patognomice decesului intrauterin al fătului.

Clasificarea Internațională a Maladiilor pentru cazuri de deces perinatal (ICD-10 PM), a cărei elaborare metodică a fost publicată de OMS în 2016, include un compartiment de patologii materne implicate în mortalitatea

perinatală. Dintre acestea se evidențiază complicații ale placentei, ale cordonului ombilical și ale membranelor placentare (M_1) cu potențial de a provoca atât decese ante-, cât și intranatale [1] Mai mult ca atât, sisteme de clasificare contemporane a le mortinatalității, precum TULIP and ReCoDe, indică patologia placentară drept o cauză a decesului intrauterin, scăzând astfel semnificativ incidența raportării ”cazului de deces inexplicabil” [2]. Sistemul ReCoDe (Gardosi și colab.) clasifică moartea fetală în funcție de condiția relevantă la momentul decesului intrauterin al fătului [3, 4] (tab.1).

Tabelul 1

Clasificarea ReCoDe (relevant condition at death) a mortinatalității (parțială)

CORDON OMBILICAL B	<ul style="list-style-type: none"> • Prolabare • Circulară sau nod cu constricție • Inserție vilamnetoasă • Alte patologii
PLACENTA C	<ul style="list-style-type: none"> • Decolare • Praevia • Vasa praevia • Altă „insuficiența placentară” (infarcte) • Altă patologie placentară
LICHID AMNIOTIC D	<ul style="list-style-type: none"> • Corioamnionită • Oligoamnion • Polihidramnion • Alte patologii

Christopher Lennox, într-un studiu comprehensiv pe bază de populație din Scoția, de asemenea a depistat patologia placentară ca fiind cauza cea mai frecventă, cu implicații în 40% din decese intrauterine ale fătului [5]. Nu există teste ale funcției placentare din primul sau al doilea trimestru în utilizarea clinică de rutină care să poată prezice mortinatalitatea în mod fiabil, deși indicii Doppler din artera uterină și nivelurile de proteină plasmatică A asociată cu sarcina (PAPP-A) pot fi utile [6]. De aceea, diagnosticul bolii placentare este adesea determinat numai după moartea fetală, pe baza examenului histologic placentar [6].

Clasificarea modificărilor placentare. Pinar H. și colab. (2014), Bukowski R. și colab. (2017), Freedman A. și colab. (2019), utilizând o rețea colaborativă de cercetare a mortinatalității (2006-2008), au încadrat toate modificările placentare patologice posibile în trei categorii: tulburări de dezvoltare ale placentei, tulburări inflamatorii și tulburări circulatorii (Figura 1) [7, 8, 9].

H. Pinar și colab. specifică că toate leziunile placentare asociate cu mortinatalitate pot fi divizate în cinci grupuri. Două grupuri sunt leziuni ce pot fi detectate în sala de naștere: prima este modificarea macroscopică a discului placentar, a cordonului ombilical și a membranelor, iar a doua este a complicațiilor placentării multiple (sarcinii). Alte trei grupuri pot fi apreciate cu ajutorul unor metode de cercetare microscopice și/sau alte metode speciale de cercetare (microbiologice, genetice, moleculare): anomalii ale dezvoltării arborelor de vile, leziuni infecțioase și tulburări de circulație materno-placento-fetală [10].

Cel mai adesea, în cazul decesului intrauterin al fătului în placenta se determină semne de inflamație, tromboză sau hematom retroplacentar ca urmare a DPPNI [11]. Din ultimele, inflamația și hematomul retroplacentar se atestă mai frecvent apar în placentele de la nașteri premature, în timp ce leziunile trombotice (infarct parenchimos și tromboză) – în termene mai avansate de sarcină

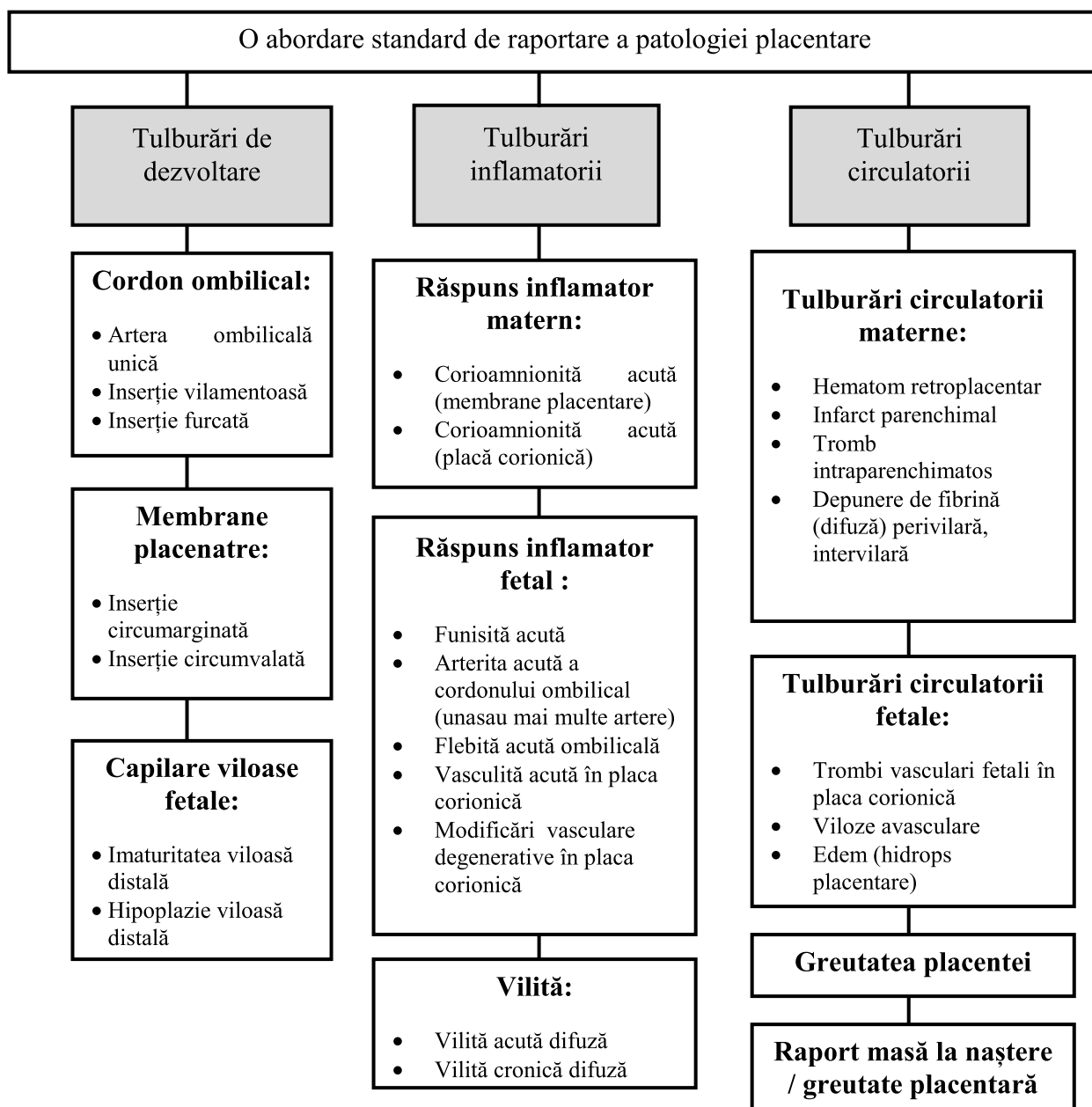


Fig.1 Modificări placentare în caz atât de mortinatalitate, cât și în naștere cu feți vii

[7]. Infarctul placentar extins, depunerea masivă de fibrină perivilă, vilita de etiologie incertă și intervillozita histiocitică sunt recunoscute ca fiind asociate cu restricția creșterii fetale și mortinatalitate [12].

Reviul sistematic efectuat de Ptacek I. și colab. pe bază de 41 de articole publicate, nu a putut să identifice o patologie placentară specifică mortinatalității, în special ca singura cauză de deces. În general, 89% din studii au indicat o incidență mai mare a anomaliilor placentare asociate mortinatalității în comparație cu nașterile cu feți vii. Cu toate acestea, rezultatele examinării placentelor de la sarcini complicate, inclusiv cu preeclampsie și diabet, precum și probele păstrate în arhivele de morfopatologie au complicat interpretarea comparațiilor dintre decesele intrauterine și sarcinile „necomplcate” [2]. Toate leziunile depistate în placentele nașterilor cu deces intrauterin

erau de asemenea prezente în placentele de la nașteri cu feții vii [2].

Examinarea histologică a placentei după decesul intrauterin al fătului oferă informații utile și poate duce la reducerea numărului de nașteri cu decesul fetal clasificate ca neexplicate, cu condiția utilizării unui sistem adecvat de clasificare[12]. Kate Bartlett cu colab. (2017) a studiat 706 de decese fetale la termen (≥ 37 săpt.), dintre care 177 cazuri au fost clasificate ca „neexplicabile”. După auditul cazurilor de deces, cercetătorii au depistat că 13% din cazurile neexplicabile au avut o patologie placentară severă, ce ar putea fi cauza directă a decesului intrauterin. Astfel, autorii au concluzionat că un sistem de clasificare, care include patologii placentare recunoscute de literatura actuală ca fiind cauzatoare de deces intrauterin al fătului matur, ar descrie mai bine cazuri de mortinata-

litate la termen. Aceasta ar facilita consilierea părinților și îngrijirea antenatală în sarcinile ulterioare. O abordare standard de raportare a patologiei placentare ar fi un beneficiu și pentru clinicienii [12]. Importanța studiului morfologic al placentei concomitent cu necropsia mortinăscutului au relatat și Lou S.K. din Canada. Prezența acestor două studii a permis identificarea cauzei decesului pentru 86,9% dintre decesele antenatale aproape de termen și la termen [13].

Recent (2019), în Brazilia Laura M. Girdali și colab. a analizat 210 de necropsii ale mortinăscuților și rezultatele studiilor morfologice ale placentei cu anexele. Dintre acestea, 15,2% (n = 32) au prezentat anomalii ale cordonului ombilical, 22,4% (n = 47) anomalii placentare. Corioamnionita a fost prezentă în 20,0% (n=47). Astfel, impactul patologiei placentei și anexei în structura cauzală a decesului intrauterin a constituit 57,6% [14].

În opinia lui Margaret Evans, majoritatea cazurilor de deces intrauterin și de deces neonatal precoce rezultă din patologia placentară care adeseori este asociată cu RCIU [15]. La rândul său Heazell A.E. și colab., analizând aceiași problematică arată că în timp ce greutatea mică la naștere a fost prezentă în aproximativ 40% din cazurile de mortinatalitate, anomaliile placentare au constituit o proporție mai mare din cazuri (de exemplu, tulburări circulatorii materne ale placentei în 59%) [16]. Traducerea clinică care urmează din aceste rezultate este aceea că strategiile de screening pentru insuficiența placentară, mai degrabă decât pentru RCIU, pot avea potențialul de a reduce incidența mortinatalității [17].

Bukowski și colab. a examinat 319 de cazuri de mortinatalitate și 1119 nașteri vii la termen ≥ 24 săptămâni, evidențiind 25 de modificări posibile ale placentei, enumerate în figura 1. Dintre acestea, 15 modificări au fost asociate semnificativ cu decesul intrauterin al fătului, inclusiv 10 aveau legătură cu retenția de creștere intrauterină a fătului (artera ombilicală unică; inserție vilamentoasă; imaturitate viloză terminală; hematom retroplacentar; infarct parenchimatous; tromb intraparenchimatous; viloză avasculară; edem placentar; greutate placentară; raport greutate la naștere / greutate placentară), în timp ce altele 5 din 15 asociate cu mortinatalitate prezentau nici o tangență cu RCIU a fătului (corioamnionită acută a membranelor placentare, corioamnionită acută a plăcii corionice, modificări vasculare degenerative în placa corionică, depunere de fibrină (difuză) perivilară, intervilară, trombi vasculari fetali în placa corionică) [9].

Tulburări inflamatorii ale placentei și mortinatalitatea. Conform Clasificării leziunilor placentare din Amsterdam, modificările inflamatorii ale placentei sunt împărțite în modificări, cauzate de agenți infecțioși și modificări asociate cu inflamații aseptice, mediate de procesele imune. La rândul său, inflamația cauzată de factori infecțioși poate avea un răspuns inflamator matern și fetal [18]. Cel mai adesea, dezvoltarea corioamnionitei este cauzată de o infecție bacteriană ascendentă

din părțile inferioare ale tractului genito-urinar, care este în cea mai mare parte asimptomatică și provoacă așa-numitul răspuns inflamator al organismului matern. Corioamnionita maternă este determinată de neutrofile care intră în corioamnion de la venulele membranei deciduale și în placa de corion din spațiul intervilar [11].

În răspunsul inflamator matern, există trei stadii care reflectă evoluția bolii:

1. Etapa 1 – subcorioamnionită acută/corioamnionită acută precoce (reacție inițială localizată în regiunea fibrinei subcorionice și a membranelor coroideciduală interne);
2. Etapa 2 – corioamnionită acută (afectarea țesutului conjunctiv între corion și amnion);
3. Etapa 3 – corioamnionită necrotică (necroza epitelului amniotic) [18, 19].

Răspunsul fetal include leziuni ale vaselor cordonului ombilical, vaselor vilozelor stem și vasculita plăcii coriale [18]. Este important de menționat că răspunsul inflamator al fătului nu indică întotdeauna infecția fetală, ci este un indicator al activării imune, care este asociat cu niveluri ridicate de citokine fetale, ce constituie un risc crescut de afectare a creierului și de boli pulmonare fetale [20].

Etapile răspunsului inflamator fetal sunt:

1. Etapa 1 – vasculita vaselor coriale / flebita venei ombilicale;
2. Etapa 2 – vasculită ombilicală: neutrofilele sunt prezente în peretele uneia sau ambelor artere ombilicale și în vena ombilicală;
3. Etapa 3 – funisită necrotică sau perivasculită concentrică a vaselor ombilicale [18].

Prevalența corioamnionitei cu semne histologice confirmate scade în funcție de vârsta gestațională: se detectează până la 70% în placenta nou-născuților până la 30 de săptămâni de gestație și aproximativ 10% a nou-născuților la termen [18]. Cercetătorii din Israel și Canada, în decurs de 7 ani, au analizat în comun 228 cazuri de mortinatalitate. O etiologie infecțioasă a fost suspectată drept cauza decesului intrauterin în 35 de cazuri (15,3%). Vârsta gestațională medie a sarcinii finalizate cu un caz de mortinatalitate și asociate cu infecție a fost de 28 săptăm [21].

Studiul prospectiv efectuat de Page J.M. și colab., ce a inclus 512 cazuri de mortinatalitate din diferite state ale SUA, a depistat cauza infecțioasă a decesului în 66 cazuri (12,9%). Dintre acestea, patologia placentară a inclus corioamnionita în 50 (76%), funisita în 27 (41%), vilita în 11 (17%) cazuri [22]. Specii bacteriene dominante asociate cu mortinatalitatea sunt *Escherichia coli*, streptococcus group B și *Enterococcus species* [22, 23].

În cadrul studiului mortinatalității și patologiei placentare

natre Halit Pinar și colab. a comparat 96 de cazuri de mortinatalitate cu 878 de nașteri cu feți vii la termene de sarcină ≥ 37 săptămâni în privința patologiei placentare, evidențind următoarele modificări inflamatorii în calitate de factori de risc ai mortinatalității la termen :

- corioamnionită acută (membrane placentare) (OR=3,24, ÎI 95% 1,97-5,32),
- corioamnionită acută (placă corială)(OR=2,79, ÎI 95% 1,68-4,64);
- modificări degenerative ale vaselor plăcii coriale (OR=9,16, ÎI 2,19-38,39)[7].

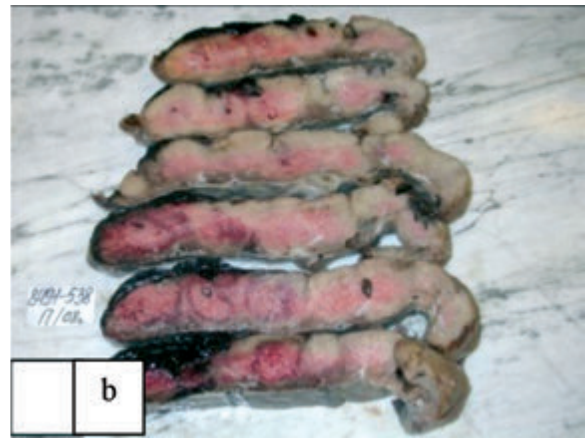


Fig.2 Decolarea subtotală a placentei normal inserate: a – hematom retrocorial, suprafață maternă, b – hematom retrocorial cu compresiunea discului, în secțiuni [24].

Conform datelor literaturii de specialitate, frecvența abruptului placentar în caz de mortinatalitate a variat de la 6,9% la 14,4% din observațiile studiate [11, 23]. Într-adevăr, dezvoltarea DPPNI cu afectarea a mai mult de jumătate din suprafața sa duce în mod natural la moartea fetală prin hipoxie acută [11]. Decesul intrauterin al fătului la termen se produce atunci când suprafața placentară maternă este detașată în proporție de cel puțin 70%, iar într-o sarcină prematură de 30% [24]. Analiza datelor din 223,341 fișe electronice ale nașterilor din sarcini monofetale a evidențiat că riscul relativ al decesului ante- sau intranatal al fătului în cazul DPPNI este egal cu RR = 6.3, 99% ÎI: 4.7 -7.9) [25].

Totodată, s-a observat că pentru sarcinile în termene avansate mai mult sunt caracteristice de regulă leziunile trombotice ale placentei, decât modificările inflamatorii sau hematumul retroplacentar. În cadrul studiului mortinatalității și patologiei placentare cercetătorul Halit Pinar a comparat 96 de cazuri de mortinatalitate cu 878 de nașteri cu feți vii la termen de sarcină ≥ 37 săptămâni în privința patologiei placentare. În calitate de factori de risc ai mortinatalității la termen au fost identificate următoarele tulburări circulatorii: tromb intraparenchimat (infarct) (OR=2,41, ÎI 1,45-3,98), trombi vasculari fetalți în placa corială (OR=7,69, ÎI 4,56-12,96), vili avasculari focali (OR=3,08, ÎI 1,64-5,78), vili avasculari multifocali (OR=3,13, ÎI 1,02-9,57), edem placentar (hidrops placentar) (OR=8,12, 95% ÎI 2,71-24,35) [62].

Tulburări circulatorii ale placentei și mortinatalitatea. Modificările circulatorii ale placentei pot fi divizate în deteriorarea integrității ei (DPPNI) și dereglarea de perfuzie placentară (trombul intraparenchimat, depunere de fibrină, trombi vasculari fetalți în placa corionică).

Una dintre cele mai frecvente cauze de deces fetal este considerată decolarea precoce a placentei normal inserate [11]. Manifestarea morfologică a abruptului placentar este prezența unui hematom retroplacentar, cheagurilor de sânge între placentă și stratul muscular al uterului (Fig.2).

În literatura de specialitate, așa-numita ”insuficiență placentară” apare ca o altă cauză de deces fetal. Insuficiența placentară se caracterizează printr-o remodelare inadecvată sau patologie a arterelor spirale, ceea ce duce la insuficiență vasculară utero-placentară. Manifestările acesteia din urmă includ infarctul acut și/sau calcifierea placentei (o suprafață mai mare de 20% din organ), precum și un hematom cu tromboză a spațiului intervilos. Afectarea a peste 20% din arborele vilos, însoțită de dereglarea fluxului sanguin utero-placentar, indică, de asemenea, o insuficiență placentară[11].

Leziunea relativ rară a placentei, asociată cu RCIU și deces intrauterin al fătului, include *depuneri masive de fibrină în spațiul intervilos*. Este definită prin existența unor depozite masive de fibrină care se extind pe cel puțin 25% din volumul placentar, indiferent dacă sunt observate ca fiind centrale, transmurale sau bazale [26, 11]. Chiar dacă prezența sa este asociată cu un risc crescut de restricție de creștere și moarte fetală intrauterină, această leziune rară rămâne relativ nestudiată, iar cauza sa nu este cunoscută [26]. Depunerea masivă de fibrină perivilă poate fi definitiv diagnosticată doar prin examen patologic, retrospectiv. În figura 3 sunt prezentate secțiuni macroscopice a două placentate care demonstrează depunerea masivă de culoare gri-albă a fibrinei, ce ocupă aproape tot parenchimul (a), comparativ cu secțiunile roșii și omogene ale unei placentate normale (b).

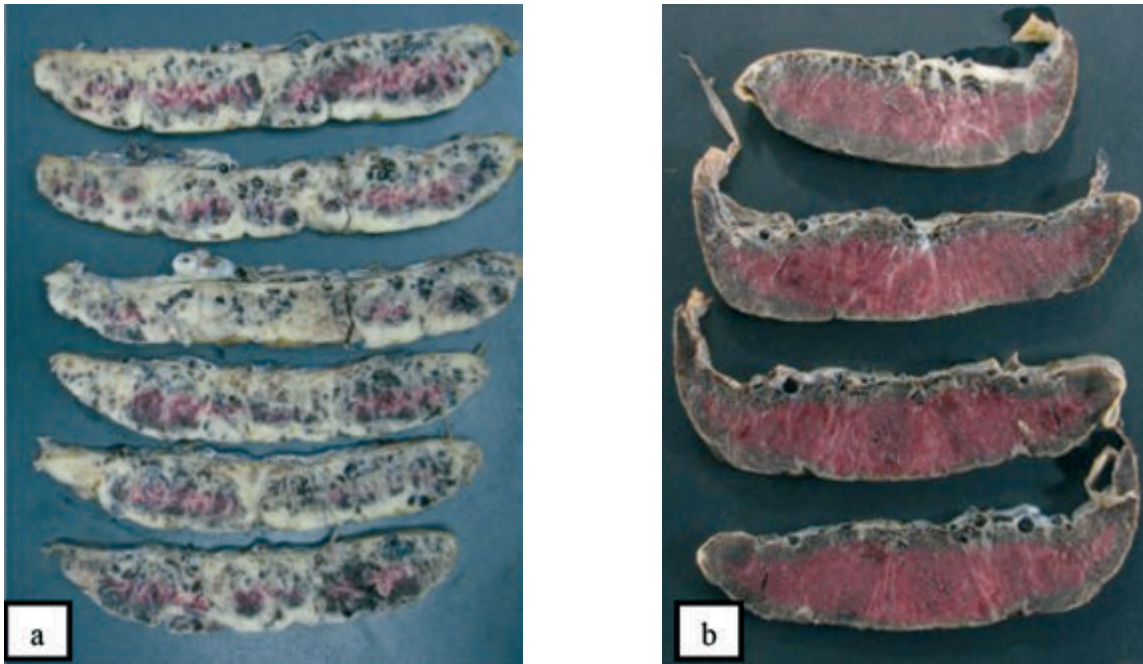


Fig.3 Secțiuni ale placentei cu depunerea masivă a fibrinei, comparativ cu placenta normală [26]

Pentru sarcina la termen ≥ 37 săpt. factorii de risc ai mortalității sunt următoarele tulburări circulatorii ale placentei: tromb intraparenhimatos (infarct) (OR=2,41, ÎI 1,45-3,98), trombi vasculari fetalii în placa corială (OR=7,69, ÎI 4,56-12,96), vili avasculari focali (OR=3,08, ÎI 1,64-5,78), vili avasculari multifocali (OR=3,13, ÎI 1,02-9,57), edem placentar (hidrops placentar) (OR=8,12, 95% ÎI 2,71-24,35)[7].

Tulburări de dezvoltare ale placentei și anexelor și mortalitatea. Una dintre anomaliile placentării este inserția vilamentoasă a cordonului ombilical, care apare în 0,5–1,5% din toate placentele într-o sarcină monofetală și până la 9% într-o sarcină multiplă[11]. În mod normal, cordonul ombilical se inserează direct în placenta, astfel încât vasele de sânge fetale să fie protejate. În inserarea vilamentoasă a cordului, cordonul ombilical se inserează pe membranele fetale, astfel încât vasele de sânge fetal se deplasează în interiorul membranelor înainte de a intra în discul placentar. Vasele de sânge pierd protecția asigurată de substanța Wharton și sunt susceptibile de vătămare[9]. În 1% din cazuri, inserția vilamentoasă a cordonului ombilical se soldează cu un caz de mortalitate. Ruptura vaselor de cordonul ombilical în caz de inserție vilamentoasă duce la mortalitate perinatală în 60–70% din cazuri [11].

Ponderea principală a complicațiilor din cordonul ombilical este cauzată de tulburări ale fluxului de sânge în vasele sale, dezvoltându-se ca urmare a patologiei cordonului ombilical în sine, în special datorită adevăratelor noduri, restricții, hiperdezvoltare, anomalii de atașament, care ar trebui să facă obiectul unei analize separate.

Imaturitatea vilooasă distală este o altă tulburare de dezvoltare a placentei, ce se caracterizează prin valori reduse

ale indicelui fetoplacentar, aranjamentul central al capilarelor în stromă și trofoblast exprimat cu membrane sințitocapilare defecte în vilozități. După părerea unor autori, atunci când imaturitatea distală a vilozităților duce la hipoxie fetală, riscul decesului intrauterin în această tulburare placentară crește de 70 de ori [19].

Pentru sarcina la termen ≥ 37 săpt., după Pinar H. și colab., factorii de risc ai mortalității sunt următoarele tulburări de dezvoltare ale placentei: artera ombilicală unică (OR=1,03, ÎI 95% 1,03-8,37), imaturitatea vilooasă terminală (OR=6,35, ÎI 95% 2,90-13,94)[7].

Masa placentei și indicele fetoplacentar. Multe întrebări privind starea sistemului fetoplacentar pot fi rezolvate ca urmare a unui studiu macroscopic calificat al placentei. În acest sens, unul dintre parametrii principali este masa placentei[24].

În perioada fetală târzie, există o ușoară creștere a masei placentei la termenul 29-32 săptămâni de la 260 g la 315 g, în timp ce creșterea masei fetale este de 400-420 g, în etapa ulterioară (33-36 s.) creșterea masei placentei este mai redusă – cu 22% (de la 320 g până la 390 g), totodată masa fătului crește cu 35% (de la 1700 g la 2300 g). Ultima etapă de dezvoltare placentară (săptămânile 37-40) se caracterizează printr-o creștere a masei acesteia cu doar 15% (de la 390 g la 415 g), iar a masei fetale – cu 48% (de la 2300 g la 3400 g)[24].

În cadrul unui studiu retrospectiv din Manchester, Marea Britanie, s-a evaluat greutatea fătului la naștere, greutatea placentei și raportul între indicii obținuți (indicele fetoplacentar). Cercetătorii au presupus că greutatea scăzută a placentei poate indica placenta ce este inadecvată sau insuficientă pentru dezvoltarea fătului. Raportul superior al indicelui greutății la naștere a

fătului către indicele masei placentei indică creșterea mai multor grame de făt per gram de placentă comparativ cu cazurile când acest raport este mai mic. Acest fenomen este observat în RCIU, și poate fi interpretat ca eficiența placentară sporită, fenomen ce precede insuficiența placentară ulterioară. Incidența crescută a masei placentare reduse și a indicelui fetoplastentar sunt prezente în cazurile mortinatalității fără un diagnostic de anomalie placentară stabilit. Astfel, clasificări moderne pot în continuare să subaprecieze cauzele placentare a le mortinatalității [27].

Cercetătorii Ivanova L.A și Titkova E.B, 2018, au studiat masa placentară și indicele placento-fetal în 307 cazuri de decese perinatale în intervalul de la 22 săptăm. de gestație la 7 zile de viață. Ei au calculat că masa placentelor feților la termen în lotul de bază a fost statistic mai mică decât în lotul de control ($406,2 \pm 22,6$ g vs $452,4 \pm 10,57$, $p < 0,05$), pe când indicele placento-fetal a fost practic egal în ambele loturi de cercetare ($0,133 \pm 0,006$ vs. $0,134 \pm 0,003$ $p > 0,05$) [28].

Bibliografie

1. ВОЗ. Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПЦ). Женева, 77 с.,” <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251914/9789244549759-rus.pdf;jsessionid=1FBAC5A114BCABE39320728D3D9B8AEF?sequence=1> (vizitat 05.12.2019).
2. Ptacek I. et al. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. In: *Placenta*, 2014, nr. 35, p.552-562.
3. Aminu M., Bar-Zeev S., Broek N. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2017, nr. 96, p. 519-528.
4. Kulkarni N. et al. Decoding stillbirths using the Relevant Condition at Death classification: Study from the developing world. In: *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 2019, nr. 20, p. 106-16.
5. Lennox Ch.. Stillbirthsin Scotland: four decades of improvement. In: *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September2014., p. 88”.
6. Man J. et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, nr. 48, p. 579-584.”.
7. Pinar H. Placental Findings in Singleton Stillbirths. In: *Obstetrics & Gynecology*, 2014, vol. 123, nr. 2, p.325-336.
8. „Freedman A. et al. The association of stillbirth with placental abnormalities in growth-restricted and normally grown fetuses. In: *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2019, nr. 33, p. 274-283.
9. Bukowski R. et al. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. In: *PLoS ONE* 12(8):e0182874, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182874>. (vizitat 13.11.2019).
10. Pinar H., Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. In: *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, V. 53, p.656-672.
11. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы). В: *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2017, №3, с. 77-81.
12. Bartlett K. Rethinking placental pathology in the PSANZ classification of unexplained stillbirth at term. In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2017, nr. 57, p. 248-252.
13. Lou SK et al. Diagnostic Utility of Pathological Investigations in Late Gestation Stillbirth: A Cohort Study. In: *Pediatric and Developmental Pathology*, 2019.,” https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1093526619860353?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=pdpa (vizitat 01.12.2019).
14. Giraldo L. M. et al. Fetal death: obstetric, placental and fetal necroscopic factors. In: *Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine*, 2019, nr. 55(1), p. 98-113.
15. Evans M. Stillbirth. does pathology make a difference?In: *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 129,” <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 01.11.19).
16. Heazell AEP et al. Identification of placental insufficiency in a cohort of stillbirths: evaluation of the performance of customised and intergrowth-21st birthweight standards. In: *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2018, nr. 54, Suppl. 1, p.24.
17. Figueras F. Unravelling the link among growth restriction, placental disorders, and stillbirth. In: *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2019, nr. 33, p. 284-285.
18. Низяева Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. В: *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2018, № 3, с. 180-188.
19. Веропотвелян Н.П. и др. Морфологическая классификация повреждений плаценты. В: *Здоровье женщины*, 2016, №8 (114), с. 63-71.

20. Francis F. et al. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates – a prospective analytical study. In: *J. Matern Fetal neonatal Med.*, 2017, Vol. 24, p.1-9.
21. Fouks Y et al. The Contribution of an Infectious Workup in Understanding Stillbirth. In: *American Journal of Perinatology*, 2019. <https://europepmc.org/article/med/31600792> (vizitat 04.12.2019).
22. Page JM et al. Stillbirth Associated With Infection in a Diverse U.S. Cohort. In: *Obstetrics & Gynecology*, 2019, nr.134(6), p. 1187-1196.”.
23. Madhi S.A. et al. An Observational Pilot Study Evaluating the Utility of Minimally Invasive Tissue Sampling to Determine the Cause of Stillbirths in South African Women. In: *Clinical Infectious Diseases*, 2019, nr.69, suppl.4, p.342-350.
24. Баринаова И. В. Патогенез и танатогенез плодовых потерь при антенатальной гипоксии. Дисс. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук. Москва, 2015. 217 с.
25. Downes K. L, Shenassa E.D., Grantz K.L. Neonatal Outcomes Associated With Placental Abruption. In: *American Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 186, nr. 12, p. 1319–1328.
26. Devisme L. et al. Perinatal outcome of placental massive perivillous fibrin deposition: a case-control study. In: *Prenatal Diagnosis*, 2017, nr. 37, p. 323–328.
27. Worton S., Heazell A. Increased birthweight: placental weight ratios and reduced placental weight centiles in stillbirths of ‘unknown’ and ‘non-placental’ causes suggests an under-estimation of the placental contribution to stillbirth.” In: *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 68-69. <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 05.12.19).
28. Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь. В: *Педиатрия*, 2018, том 9, № 1, с. 5–10.
29. Derricot H. et al. Characterising villitis of unknown etiology in stillbirth. *Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival*. Amsterdam, 18-21 September 2014., p. 69,” <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf> (vizitat 01.05.19).