

**SPONTÁNNY POTRAT ASOCIOVANÝ S AKÚTNYM ZÁPALOM PLACENTY
SPREVÁDZANÝM MASÍVNÝMI KOLÓNIAMI MIKROORGANIZMOV V CIEVACH
CHORIOVÝCH KLVKOV: PRÍPADOVÁ ŠTÚDIA**
**SPONTANEOUS ABORTION ASSOCIATED WITH AN ACUTE PLACENTAL INFLAMMATION
CONTAINING MASSIVE COLONIES OF MICROORGANISMS IN THE FETAL VESSELS
OF THE CHORIONIC VILLI: A CASE STUDY**

BARTOŠ Vladimír

Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin

ABSTRAKT

Akútna intrauterinná infekcia predstavuje jednu z najčastejších komplikácií gravidity s často fatálnymi dôsledkami pre plod. V práci je opísaný prípad 35-ročnej ženy so spontánnym abortom v 22. týždni tehotenstva. Pri prijatí do nemocnice bola febrilná a počas hospitalizácie mala zaznamenané vysoké hodnoty zápalových parametrov v sére. Histopatologické vyšetrenie placenty potvrdilo intenzívnu neutrofilovú zápalovú celulizáciu charakteru akútnej vilitídy a intervillozítidy s tvorbou mikroabscesov. Choriové klky obsahovali cievy vyplnené veľkým množstvom kolónií bazofilných mikroorganizmov, ktoré boli pozitívne pri farbení podľa Grama, PAS a Gömöri-Grocotta. Suponovaná bola kvasinková infekcia, pravdepodobne ascendentného pôvodu. Obraz dotvárala akútna chorionamnionitída a funizitída. Zápalové zmeny placenty zdôvodňovali príčinu spontánneho abortu. Akútny zápal placenty sprevádzaný masívnymi kolóniami mikroorganizmov v cievach choriových klkov je veľmi zriedkavý. V našej kazuistike išlo pravdepodobne o plesňové mikroorganizmy, čím je prípad výnimočný. V porovnaní s doteraz publikovanými vedeckými štúdiami aj prezentovaná kazuistika poukazuje, že tento nález je nepriamym ukazovateľom fetálnej sepsy, vždy je sprevádzaný febrilným stavom matky a zapríčiňuje odumretie plodu.

Kľúčové slová: Akútna intrauterinná infekcia. Vilitída. Intervillozítída. Mikroorganizmy.

ABSTRACT

Acute intrauterine infection represents one of the most frequent complications of pregnancy with often fatal consequences for the fetus. This paper describes a 35-year-old woman with a spontaneous abortion in the 22nd week of pregnancy. She was febrile when admitted to the hospital and had elevated serum inflammatory markers during her hospital stay. Histopathological examination of the placenta revealed acute villitis and intervillitis with microabscesses. Chorionic villi contained vessels filled by a large amount of colonies of basophilic microorganisms. They were Gram-positive, PAS-positive and Gömöri-Grocott-positive, suggesting a fungal origin. Acute chorionamnionitis and funisitis were also present. The inflammatory changes justified the cause of the spontaneous abortion. Acute placental inflammation accompanied by massive colonies of microorganisms in the chorionic villi vessels is very rare. In our report, they were probably mycotic microorganisms which makes this case special. In agreement with the scientific literature, our case also points out that this finding is an indicator of fetal sepsis, is typically associated with a febrile condition of the mother and results in intrauterine fetal demise.

Key words: Acute intrauterine infection. Villitis. Intervillitis. Microorganisms.

ÚVOD

Akútna intrauterinná infekcia predstavuje jednu z najčastejších komplikácií gravidity s často fatálnymi dôsledkami pre plod [1-3]. Najmä v prvej polovici tehotenstva môže viesť k spontánnemu potratu [1]. Vo vyspelých krajinách zapríčiňuje materno-fetálna infekcia asi 10 – 25 % a v rozvojových krajinách až 50 % všetkých intrauterinných úmrtí plodu [3].

Akútna intrauterinná infekcia sa z histopatologického hľadiska klasifikuje na: a) maternálnu zápalovú odpoveď (MIR, maternal inflammatory response) a b) fetálnu zápalovú odpoveď (FIR, fetal inflammatory response) [1-4]. MIR sa prejavuje neutrofilovou zápalovou infiltráciou choriovej platničky a/alebo plodových obalov (akútna chorionitída/chorionamnionitída) [1-5]. V prevažnej väčšine prípadov je zapríčinená ascendentnou infekciou z rodičiel, zvyčajne bakteriálneho pôvodu [1, 5, 6]. FIR sa manifestuje neutrofilovou zápalovou celulizáciou fetálnych ciev choriovej platničky (chorionická vaskulitída) alebo krvných ciev v pupočníku (flebitída/arteritída), v rozvinutom štádiu aj s postihnutím Whartonovho rôsolu pupočníka (funizitída) [1, 2, 5, 7]. Pri mikroskopickom vyšetrení placenty sa okrem stanovenia diagnózy hodnotí aj stupeň progresie (stage) a intenzity (grade) zápalových zmien (Tab. 1), ktoré napovedajú o časovom štádiu prebiehajúcej infekcie. Pri MIR sa stage 1 vyvíja približne 6 – 12 hodín po expozícii zápalovým stimulom, stage 2 po 12 – 36 hodinách a stage 3 po viac ako 36 hodinách [7]. Špecifický a omnoho zriedkavejší typ akútneho zápalu placenty predstavuje akútna vilitída a intervillozítída. Akútna vilitída je atypická forma FIR, ktorá zvyčajne vzniká hematogénnym

Tabuľka 1 Klasifikácia maternálnej a fetálnej zápalovej odpovede pri akútnej intrauterinnej infekcii [4]

Maternálna zápalová odpoveď	
stage 1	akútna subchorionitída alebo chorionitída
stage 2	akútna chorionamnionitída
stage 3	nekrotizujúca chorionamnionitída (karyorexa neutrofilov, nekrózy amniocytov a/alebo hypereozinofília bazálnej membrány amnia)
grade 1	nie ťažký podľa nižšej definície
grade 2	ťažký (konfluujúce neutrofilové alebo subchorionické mikroabscesy)
Fetálna zápalová odpoveď	
stage 1	chorionická vaskulitída alebo umbilikálna flebitída
stage 2	umbilikálna flebitída + arteritída aspoň jednej umbilikálnej artérie
stage 3	nekrotizujúca funizitída alebo koncentrická umbilikálna perivaskulitída
grade 1	nie ťažký podľa nižšej definície
grade 2	ťažký: takmer konfluujúce intramurálne neutrofilové v chorionických či umbilikálnych cievach s oslabením/degeneráciou hladkej svaloviny

šírením infekcie z tela matky do placenty [1, 4, 7]. Charakteristická je neutrofilovou zápalovou infiltráciou ciev a strómy choriových klkov [4]. Akútna intervilitída je sprevádzaná akumuláciou neutrofilov v intervilózných priestoroch placenty [1, 4]. Pri oboch typoch zápalu sa môžu v cievach choriových klkov vyskytovať pomnožené mikroorganizmy rôznej etiológie, ktoré zapríčínujú fetálnu sepsu. Tento nález je však veľmi ojedinelý a doteraz bol opísaný len v niekoľkých publikáciách [1, 2, 5, 6, 8-11].

V príspevku sme sa zamerali na prípadovú štúdiu prezentujúcu jeden takýto prípad z praxe so zameraním na problematiku histopatologického hodnotenia akútnych zápalových zmien placenty a mikroskopickéj diagnostiky vyvolávajúceho infekčného patogénu.

KAZUISTIKA

35-ročná žena (gravidita 4, para 2, v minulosti 1x umelé prerušenie tehotenstva pre vrodenú vývojovú anomáliu plodu) sa v 22. týždni gravidity dostavila ráno do nemocnice na gynekologické oddelenie pre bolesti v pobrušku a v krížoch trvajúce od noci a pocit tvrdnutia brucha v pravidelných intervaloch cca 3 – 5 minút. Pohyby plodu v noci údajne ešte cítila. Pri prijatí bola febrilná a telesnou teplotou 39,8 °C. Mala krvavo-hlienový výtok z rodidiel, plodová voda neodtekala. Gynekologické vyšetrenie potvrdilo v introite prolabujúce plodové blany s balotujúcou časťou plodu. Transvaginálna ultrasonografia zobrazila mŕtvy plod bez srdcovej aktivity. Zakrátko došlo k spontánnemu potratu. Plod aj placenta boli zaliaté do fixačnej tekutiny a zaslané na pracovisko patológie. Počas hospitalizácie mala matka

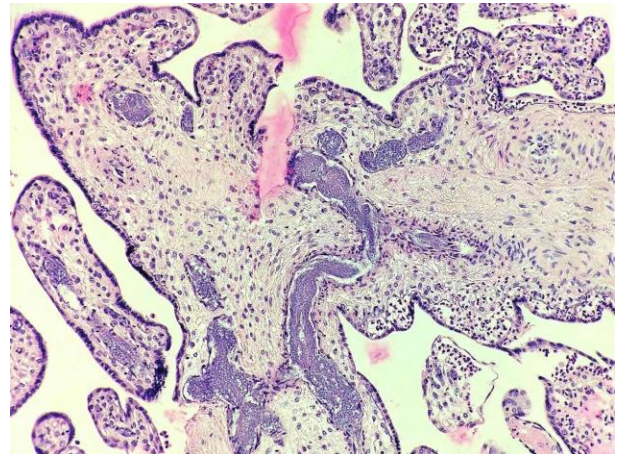
zaznamenané v sére vysoké hodnoty zápalových parametrov (CRP do 188,9 mg/l, WBC do 29,9 x 10⁹/l). Klinický priebeh bol bez komplikácií a pacientka bola prepustená do ambulantnej starostlivosti.

Predmetom patologického vyšetrenia bol plod (temeno-kostrčová dĺžka 17 cm, váha 405 g.) s pupočníkom dĺžky 25 cm s paracentrálnou inzerciou do placenty (rozmer 12x10x3 cm). Plod makroskopicky nevykazoval známky vrodených vývojových anomálií či somatickej stigmatizácie. Na rezoch tkanivom placenty boli viditeľné neostro ohraničené splývajúce belavejšie ložiská, ktoré stierali pôvodnú štruktúru parenchýmu (Obr. 1). Z tkaniva placenty, plodových obalov a pupočníka sme odobrali početné excízie, ktoré sme po zaliatí do formalínu štandardne laboratórne spracovali vo forme parafínových bločkov, farbili hematoxylínom a eoziном (H&E) a hodnotili vo svetelnom mikroskope.

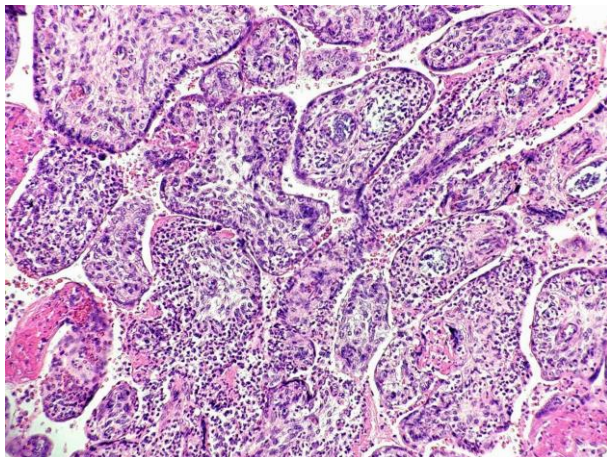
Histologicky v placente dominovala difúzna intenzívna neutrofilová zápalová celulizácia charakteru akútnej vilitídy a intervilitídy, miestami až s tvorbou mikroabscesov (Obr. 2). Neutrofilné granulocyty sa zvýraznili histochemickou reakciou na dôkaz naftol-ASD chloroacetát esterázy (Obr. 3). V inflamovaných choriových klkoch boli fetálne cievy vyplnené veľkým množstvom kolónií bazofilných mikroorganizmov (Obr. 4), ktoré sa miestami vo forme agregátov vyskytovali aj v intervilózných priestoroch (Obr. 5). Za účelom ich bližšieho taxonomického zatriedenia sme použili škálu špeciálnych farbiacich metód. Mikroorganizmy boli pozitívne pri farbení podľa Grama (Obr. 6), podľa Gömöri-Grocotta (Obr. 7) a metodikou PAS (Periodická kyselina a Schiffovo reagens) (Obr. 8 a 9).



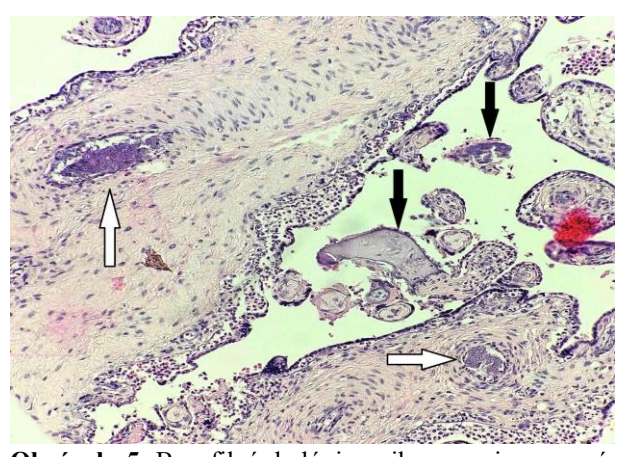
Obrázok 1 Prierez tkanivom placenty s viditeľnými splývajúcimi neohraničenými belavejšími ložiskami (po fixácii vo formalíne)



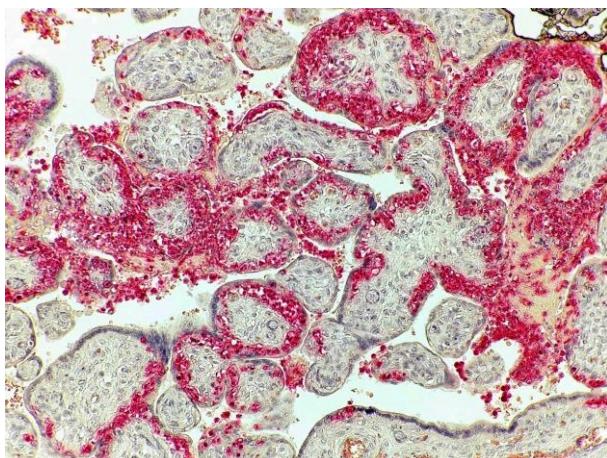
Obrázok 4 Bazofilné kolónie mikroorganizmov vyplňujúce fetálne cievy choriových klkov (H&E, zväčšenie 30x)



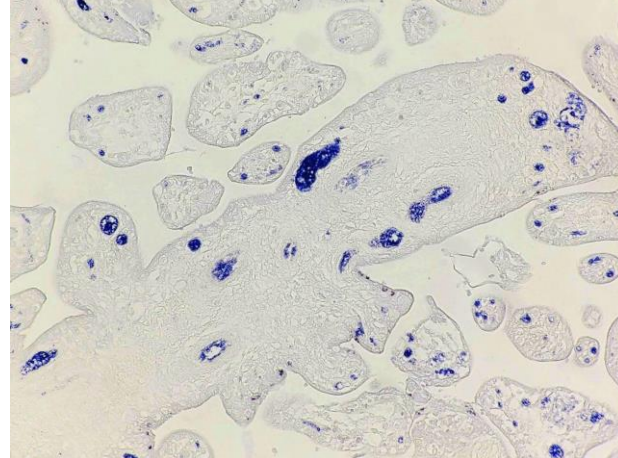
Obrázok 2 Intenzívna neutrofilová zápalová celulitída v choriových klkoch a intervalózných priestoroch s tvorbou mikroabscesov (H&E, zväčšenie 40x)



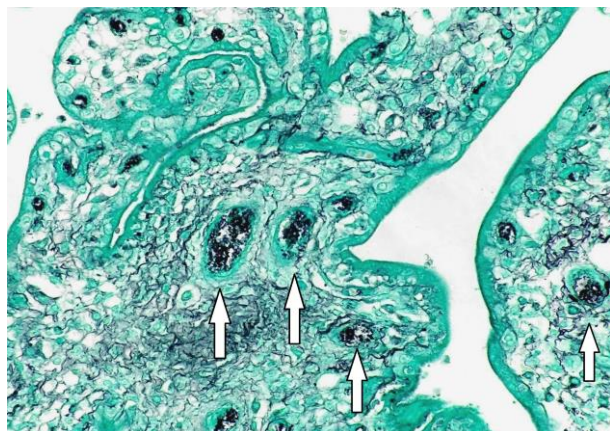
Obrázok 5 Bazofilné kolónie mikroorganizmov prítomné v cievach choriových klkov (biele šípky) aj v intervalózných priestoroch (čierné šípky) (H&E, zväčšenie 30x)



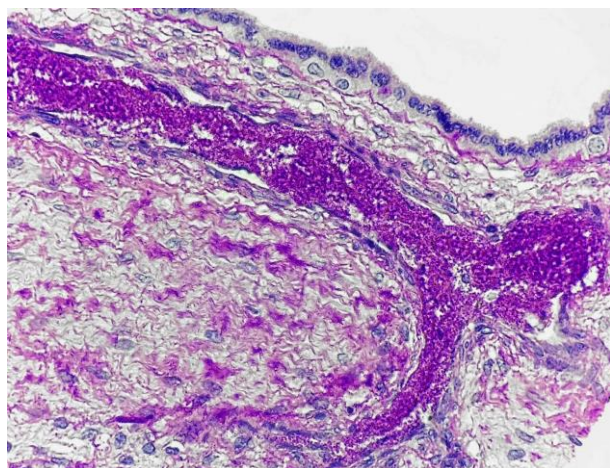
Obrázok 3 Neutrofilý vizualizované histochemickou reakciou na dôkaz naftol-ASD chloroacetát esterázy (zväčšenie 40x)



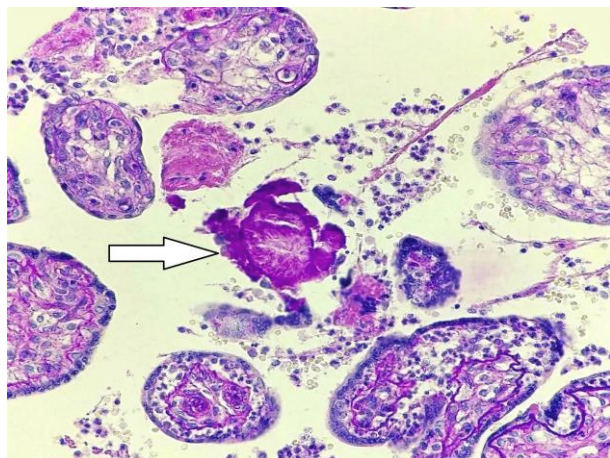
Obrázok 6 Intravaskulárne kolónie mikroorganizmov pozitívne pri farbení podľa Grama (tmavomodré zafarbenie) (zväčšenie 20x)



Obrázok 7 Intravaskulárne kolónie mikroorganizmov (biele šípky) pozitívne pri farbení podľa Gömöri-Grocotta (čierne zafarbenie) (zväčšenie 40x)



Obrázok 8 Intravaskulárne kolónie mikroorganizmov pozitívne pri farbení metodikou PAS (purpurové zafarbenie) (zväčšenie 100x)



Obrázok 9 PAS-pozitívne kolónie mikroorganizmov (biela šípka) v intervilózných priestoroch (zväčšenie 40x)

Dôkaz acidorezistentných mykobaktérií (farbenie podľa Ziehl-Neelsena) bol negatívny. V plodových obaloch sa vyskytovala fokálna intenzívna leukocytová zápalová celulizácia charakteru akútnej chorionamnionitídy (stage 2, grade 2). V pupočníku dominoval obraz akútnej vaskulitídy a funizitídy (stage 3, grade 2), pričom intenzívna neutrofilová zápalová celulizácia s diskretnou prímесou eozinofilov bola akcentovaná najmä v oblasti umbilikálnej vény. V krvných cievach ani v tkanive samotného plodu sa kolónie mikroorganizmov nevyskytovali. Rozsah zápalových zmien v placentе zdôvodňoval príčinu spontánneho abortu.

DISKUSIA

Vzťah medzi materno-fetálnou infekciou a intrauterinným úmrtím plodu je mnohokrát nejasný. Prebiehajúca infekcia u matky nemusí byť vždy klinicky zjavná a ani mikroskopické vyšetrenie placenty a plodu, kultivačné či iné laboratórne testy nemusia prekonať infekciu odhaliť [3].

Na druhej strane pozitívne sérologické výsledky či nález zápalovej celulizácie v tkanive placenty automaticky nedokazujú kauzálnu súvislosť s intrauterinným odumretím plodu [3]. Objasnenie, ktoré spontánne aborty sú priamo zapríčinené materno-fetálnou infekciou závisí vo veľkej miere od možnosti a dostupnosti klinicko-laboratórných vyšetrení. Keďže definitívne potvrdenie infekčnej etiológie intrauterinného úmrtia si mnohokrát vyžaduje špeciálne diagnostické metodiky (napr. imunohistochemický dôkaz mikroorganizmov v placentárnom tkanive pomocou protilátok alebo PCR vyšetrením), ktoré nie sú dostupné na každom pracovisku, predpokladá sa [3, 12], že materno-fetálne infekcie zodpovedajú za veľký podiel nevysvetlených/etiologicky neobjasnených spontánnych abortov. V gynekologickej praxi až 60 % všetkých spontánnych potratov ostáva bez odhalenej príčiny [13]. Lahra et al. [12] zistili, že 36,9 % všetkých intrauterinných úmrtí, pri ktorých bola vyšetrená aj placenta, bolo sprevádzaných akútnou chorionamnionitídou. V tejto skupine sa asi v tretine prípadov (13,3 % všetkých nálezov) potvrdila aj FIR. V podobnej práci Pinar et al. [14] analyzovali 518 placent od mŕtvorodených plodov. Najčastejší nález predstavovala akútna chorionamnionitída (30,4 %), zriedkavejšia bola akútna funizitída (9,5 %). V kontraste

s tým akútna vilitída tvorila len 0,7 % všetkých histopatologických jednotiek.

Pri bioptickom či nekroptickom vyšetrení placenty je nález akútnej vilitídy a intervilozitídy zriedkavý. Akútny zápal choriových klkov sa vyskytuje v dvoch formách. Prvú predstavuje akútna vilitída len s minimálnym postihnutím intervilozných priestorov. Histologicky sa prejavuje ako akútna kapilaritída s prestupom fetálnych neutrofilov do strómy klkov, pričom klastre leukocytov sú často akumulované pod bazálnou membránou vilózneho trofoblastu. Považuje sa za morfológický prejav fetálnej sepsy, zvyčajne zapríčinennej Gram-negatívnymi bacilami *Escherichia coli* [4].

V porovnaní s „bežnou“ akútnou chorionamnionitídou či funizitídou sa v omnoho väčšej miere podieľa na mortalite plodu [1, 2, 6, 7]. Druhou formou je akútna vilitída s intervilozitídou a tvorbou intervilozných abscesov [4]. Samotná vilitída je tu menej výrazná než intervilozitída a predpokladá sa, že ide o sekundárne šírenie zápalových buniek z intervilozných priestorov do vnútra choriových klkov [4]. Často sa pozoruje pri infekcii zapríčinenou *Listeria*

monocytogenes, ale aj pri niektorých zriedkavejších patogénoch (napr. *Campylobacter fetus*), či infekčných ochoreniach (napr. kokcidiomykóza, psitakóza, tularémia, brucelóza) [4]. Výskyt masívnych kolónií baktérií či iných patogénov v lúmene ciev choriových klkov je raritný [1]. Doteraz bolo publikovaných iba niekoľko prác opisujúcich prípady akútnej vilitídy sprevádzanej intravaskulárnymi mikroorganizmami v choriových klkoch. Väčšinou ide o izolované kazuistiky [2, 5, 6, 8-11] s výnimkou jednej súbornej práce, ktorá analyzuje 13 tehotných matiek [1]. Spolu s našou kazuistikou ide o 21 samostatných prípadov, ktoré sú sumarizované v tabuľke 2.

Všetky viedli k intrauterinnému úmrtiu plodu v druhom trimestri tehotenstva. Okrem dvoch pacientok [1] bola u všetkých ostatných (95 %) akútna vilitída sprevádzaná aj akútnou chorionamnionitídou. V tých prípadoch, v ktorých bol cielene vyšetrený infekčný agens (či už kultivačne, imunohistochemicky špecifickými protilátkami alebo PCR metódou), sa najčastejšie potvrdila *Escherichia coli* a *Streptococcus agalactiae* (GBS, Group B

Tabuľka 2 Sumarizácia doteraz publikovaných prípadov akútnej vilitídy sprevádzanej výskytom mikroorganizmov vo fetálnych cievach choriových klkov

Ref.	Gestačný týždeň	MIR	FIR	Verifikované mikroorganizmy	Stav matky	Úmrtie plodu
[1]	27	-	-	<i>Escherichia coli</i> , SGNB	sepsa	+
[1]	22	+	+	<i>Escherichia coli</i> , SGNB	sepsa	+
[1]	22	+	+	<i>Escherichia coli</i> , SGNB	sepsa	+
[1]	24	+	+	N	sepsa	+
[1]	16	+	+	<i>Streptococcus agalactiae</i>	N	+
[1]	26	-	-	<i>Escherichia coli</i> , SGNB	N	+
[1]	N	+	+	<i>Escherichia coli</i> , SGNB	sepsa	+
[1]	25	+	+	<i>Escherichia coli</i> , SGNB	sepsa	+
[1]	19	+	+	<i>Streptococcus agalactiae</i>	N	+
[1]	17	+	+	<i>Escherichia coli</i> , SGNB	sepsa	+
[1]	14	+	-	<i>Streptococcus agalactiae</i>	sepsa	+
[1]	19	+	+	<i>Escherichia coli</i>	sepsa	+
[1]	22	+	+	N	N	+
[8]	18	+	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	febrílie	+
[5]	17	+	-	<i>Streptococcus agalactiae</i>	febrílie	+
[6]	21	+	N	<i>Streptococcus agalactiae</i>	febrílie	+
[2]	24	+	N	<i>Escherichia coli</i>	sepsa	+
[9]	17	+	+	<i>Bacillus cereus</i>	febrílie	+
[10]	19	+	N	<i>Listeria monocytogenes</i>	febrílie	+
[11]	21	+	+	<i>Escherichia coli</i>	febrílie	+
naš prípad	22	+	+	predpokladané plesne	febrílie	+

Legenda: (+ prítomné, - neprítomné, N - neuvedené/neznáme/nevyšetrované, MIR - maternálna zápalová odpoveď, FIR - fetálna zápalová odpoveď, SGNB - selektované Gram-negatívne baktérie, Ref. - referencia)

Streptococcus). Keďže u našej pacientky sa kultivačné vyšetrenie nerealizovalo a patológ mal možnosť hodnotiť mikroorganizmy iba na základe histomorfológie a vybraných farbiacich metodík, ich pôvod sa nedal jednoznačne stanoviť. Pozitívita všetkých troch špeciálnych farbení (Gram, Gömöri-Grocott, PAS) suponovali kvasinkovú infekciu, pravdepodobne ascendentného pôvodu. V histopatologickej praxi sa farbenie podľa Gömöri-Grocotta považuje za kľúčové pre dôkaz plesňových mikroorganizmov [15]. Na druhej strane aj niektoré patogény bakteriálneho resp. nemykotického pôvodu, napr. *Pneumocystis spp.* [15, 16], *Actinomyces spp.* [15], *Nocardia spp.* [15, 16], *Bacillus cereus* [9, 16] či *Mycobacterium tuberculosis* [16] sa farbja pozitívne. Wright et al. [16] preto upozorňujú, že pri náleze Grocott-pozitívnych mikroorganizmov v tkanive treba pristupovať rezervovane s ich definitívnym označením ako plesne.

Hoci je nález intravaskulárnych mikroorganizmov v choriových klkoch veľmi zriedkavý, je otáznne, koľko prípadov sa pri bežnom histologicom vyšetrení placenty nedidiagnostikuje v dôsledku ich malého množstva. Niektorí autori [1] považujú každý takýto nález za signifikantný, ktorý by mal byť vždy uvedený v závere patologického vyšetrenia. Ak sa pri vyšetrení placenty potvrdí obraz akútnej vilitídy, patológ by sa mal zamerať na vyhľadávanie mikroorganizmov v cievach choriových klkov [1]. V tomto smere je prínosné opakované doexcidovanie tkaniva placenty a jeho spracovanie v početných parafínových bločkoch.

ZÁVER

Akútny zápal placenty sprevádzaný masívnymi kolóniami mikroorganizmov v cievach choriových klkov je v patologickej praxi veľmi zriedkavý. V našej kazuistike išlo pravdepodobne o plesňové mikroorganizmy, čím je prípad výnimočný. V zhode s doteraz publikovanými vedeckými štúdiami aj prezentovaná kazuistika poukazuje, že tento nález je nepriamym ukazovateľom fetálnej sepsy, vždy je sprevádzaný febrilným stavom matky a zapríčiňuje odumretie plodu. Samotné histopatologické vyšetrenie placenty zvyčajne nemôže definitívne určiť typ infekčného agensa, významne však prispieva k objasneniu príčiny intrauterinného fetálneho úmrtia a malo by byť realizované pri každom potratenom či mŕtvorodenom plode.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] SCHUBERT P.T., MASON D., MARTINES R. et al. Spectrum of changes seen with placental intravascular organisms. *Pediatr Dev Pathol.* 2019; 22 (3): 229-235.
- [2] NARICE B.F., TRZESZCZ M., COHEN M. et al. Acute villitis and intravascular microorganisms in fetal vessels: A case report and literature review of an unusual histopathological finding. *Pediatr Dev Pathol.* 2021; 24 (3): 246-251.
- [3] GOLDENBERG R.L., McCLURE E.M., SALEEM S. et al. Infection-related stillbirths. *Lancet.* 2010; 375 (9724): 1482-1490.
- [4] REDLINE R.W., FAYE-PETERSEN O., HELLER D. et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction pattern. *Pediatr Dev Pathol.* 2003; 6 (5): 435-448.
- [5] MATOSO A., SHAPIRO S., De PAEPE M.E. et al. Placental intravascular organisms: a case report. *Perinatol.* 2010; 30 (10): 688-690.
- [6] BAE G.E., YOON N., CHOI M. et al. Acute placental villitis as evidence of fetal sepsis: An autopsy case report. *Pediatr Dev Pathol.* 2016; 19 (2): 165-168.
- [7] GOLDSTEIN J.A., GALLAGHER K., BECK C. et al. Maternal-fetal inflammation in the placenta and the developmental origins of health and disease. *Front Immunol.* 2020; 11: 531543.
- [8] SHEIKH S.S., AMR S.S., LAGE J.M. Acute placental infection due to *Klebsiella pneumoniae*: report of a unique case. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005; 13 (1): 49-52.
- [9] SHEA S., PANIZ-MONDOLFI A., SORDILLO E. et al. Florid *Bacillus cereus* infection of the placenta associated with intrauterine fetal demise. *Pediatr Dev Pathol.* 2021; 24 (4): 361-365.
- [10] JEŽOVÁ M., MÚČKOVÁ M., KOUKALOVÁ P. *Listeria monocytogenes* jako příčina spontánního abortu – popis tří případů. *Čes.-slov Patol.* 2008; 44 (3): 71-74.
- [11] RAHIM N.S., ZIN H.S.M., ABDULLAH S. et al. Placental histopathological examination in foetal sepsis. *Borneo J Med Sciences.* 2018; 12 (2): 35-40.
- [12] LAHRA M.M., GORDON A., JEFFERY H.E. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 229.e1-229.e4.
- [13] MAN J., HUTCHINSON J.C., HEAZELL A.E. et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death

- at autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48 (5): 566-573.
- [14] PINAR H., GOLDENBERG R.L., KOCH M.A. et al. Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (201): 325-336.
- [15] MORRIS G.B., RIDGWAY E.J., SUVARNA S.K. Traditional stains and modern techniques for demonstrating microorganisms in histology. In: SUVARNA S.K., LAYTON C., BANCROFT J.D. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition, Elsevier, 2019: 254-279.
- [16] WRIGHT A.M., MODY D.R., ANTON R.S. et al. Aberrant staining with Grocott's methenamine silver: utility beyond fungal organisms. *J Am Soc Cytopathol.* 2017; 6 (6): 223-227.