

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: ВРОЖДЁННАЯ КИСТОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ ЛЕГКОГО

Манакова Я.А.<sup>1,2</sup>, Ненарочнова Н.С.<sup>2</sup>, Дергилев А.П.<sup>1,2</sup>, Пинегина Ю.С.<sup>1,2</sup>,  
Коростышевская А.М.<sup>3</sup>

**П**роанализированы данные литературы и приведено собственное наблюдение кистозно-аденоматоидной мальформации легкого у новорожденного. Аномалия является редким заболеванием, требующим в большинстве случаев проведения оперативного вмешательства в первые дни жизни ребенка. В представленном наблюдении аномалия развития легкого была заподозрена при проведении пренатального скринингового УЗИ, подтверждена с помощью пренатального МРТ. В первые сутки жизни ребенку выполнены рентгенологическое исследование и МСКТ, которые позволили уточнить характер аномалии и определить необходимый объем оперативного вмешательства. Успешное оперативное лечение осуществлено на 9 сутки жизни. Клинико-рентгенологическое обследование в возрасте 2 лет показало восстановление воздушности всего объема сохраненной легочной паренхимы и нормальное расположение средостения.

Ключевые слова: врожденная кистозно-аденоматоидная мальформация легкого, плод, новорожденный, рентгенография, МРТ, МСКТ.

Контактный автор: Дергилев А.П., e-mail: a.dergilev@mail.ru

Для цитирования: Манакова Я.А., Ненарочнова Н.С., Дергилев А.П., Пинегина Ю.С., Коростышевская А.М. Случай из практики: врождённая кистозная мальформация легкого. REJR 2017; 7(4):194-201. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-194-201.

Статья получена: 06.09.17

Статья принята: 02.10.17

## CLINICAL CASE: CONGENITAL CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION OF THE LUNG

Manakova Y.L.<sup>1,2</sup>, Nenarochnova N.S.<sup>2</sup>, Dergilev A.P.<sup>1,2</sup>, Pinegina Yu.S.<sup>1,2</sup>,  
Korostyshevskaya A.M.<sup>3</sup>

**A** literature search was carried out and our observation of the cystic adenomatoid malformation of the lung in a newborn is presented. This anomaly is a rare disease, requiring in most cases an operation in the first days of a child's life.

In this case, the congenital malformation of the lung was suspected by prenatal US screening and confirmed by prenatal MRI. At birth, the newborn was investigated by chest X-ray and computed tomography, which allowed to specify the nature of anomaly and determine a suitable surgical strategy.

Successful surgical treatment was performed on the 9th day of life. Clinical radiology examination at the age of 2 years showed the restoration of airiness of the whole volume of the preserved lung parenchyma and the normal location of the mediastinum.

Keywords: congenital cystic adenomatoid malformation of the lung, fetus, newborn, MRI, X-ray, CT.

Corresponding author: Dergilev A.P., e-mail: a.dergilev@mail.ru

1 - ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России.  
2 - ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».  
3 - ФГБУН Институт "Международный томографический центр" Сибирского отделения Российской академии наук.  
г. Новосибирск, Россия.

1 - Novosibirsk State Medical University.  
2 - State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.  
3 - International Tomography Center Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.  
Novosibirsk, Russia.

For citation: Manakova Y.L., Nenarochnova N.S., Dergilev A.P., Pinegina Yu.S., Korostyshevskaya A.M. Clinical case: congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. REJR 2017; 7(4):194-201. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-194-201.

Received: 06.09.17

Accepted: 02.10.17

**В**рожденные пороки легких (ВПЛ), представляющие гетерогенную группу аномалий развития, в настоящее время являются актуальной проблемой неонатологии, обусловленной тяжелым течением заболевания, проявляющегося сразу после рождения, сложностью прецизионной диагностики и трудностью хирургического лечения в связи с высоким риском осложнений. Большинство отечественных и зарубежных авторов отмечает увеличение частоты формирования и, соответственно, выявления ВПЛ у детей раннего возраста [1, 2].

Пренатальный скрининг, совершенствование методов обследования новорожденных с формированием диагностического алгоритма, включающего современные высокотехнологичные методы лучевого исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), мультисрезовую компьютерную томографию МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ)), способствуют активной хирургической тактике лечения новорожденных и детей грудного возраста [1, 3 - 9].

Совершенствование хирургического инструментария и аппаратуры, обеспечивающее возможность выполнения сложнейших оперативных вмешательств у новорожденных торакоскопическим способом, соответствующее развитие детской торакальной хирургии с накоплением опыта оперативного лечения ВПЛ у грудных детей (новорожденных) формируют потребность в их ранней прецизионной лучевой диагностике [1, 2, 8, 9].

#### **Клиническое наблюдение.**

Данные истории болезни, клинического, лабораторного и лучевого обследования. Новорожденный мальчик Р., поступил в Новосибирскую областную больницу (ГБУЗ НСО ГНОКБ) 28.05.14 года с диагнозом: «Асфиксия тяжелой степени при рождении, церебральная ишемия средней степени тяжести, врожденный порок легких (по УЗИ плода – субтотальная кистозно-аденоматоидная мальформация 3 типа левого легкого), дэкстракардия». Из анамнеза известно: ребенок от IV беременности (I беременность – медицинский аборт, II беременность – самопроизвольные роды, III – замершая беременность), вторые роды 35-летней женщины. Настоящая беременность протекала на фоне хронической внутриутробной инфекции, угроза прерывания беременности с 32 недели. При ультразвуковом скрининге на 21 неделе геста-

ции выявлены признаки аномалии развития левого легкого.

Для уточнения характера аномалии на 23-24 неделе гестации в Международном томографическом центре (ФГБУН Институт «МТЦ» СО РАН) проведена МРТ плода, при которой визуализировано смещение сердца вправо увеличенным левым легким, имеющим субтотально мелкокачественную структуру, гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, гипоинтенсивный на T1-ВИ, резко гиперинтенсивный на изображениях, полученных в режиме MYUR и кино МРТ (DYN-BFFE) (рис. 1).

Роды самопроизвольные на сроке гестации 40 недель. Масса тела при рождении 3840 г, длина 54 см. Состояние ребенка после рождения оценено как тяжелое, тяжесть обусловлена легочно-сердечной недостаточностью, с первых часов жизни начато проведение респираторной поддержки путем искусственной вентиляции легких.

В первые сутки после рождения выполнено рентгенографическое исследование органов грудной клетки в прямой проекции. Выявлено распространенное интенсивное гомогенное затемнение верхних отделов легочных полей, распространенное просветление нижнего отдела левого легочного поля (с сохранением легочного рисунка), значительное смещение тени средостения вправо (рис. 2).

Для уточнения характера выявленных изменений и верификации диагноза пациенту выполнена МСКТ органов грудной клетки. При анализе полученной информации выполнялись MIP, MinIP и MPR реформации.

Анализ результатов МСКТ позволил диагностировать значительное увеличение объема левого легкого с наличием неоднородной по структуре верхней доли, содержащей многочисленные мелкие (диаметром 2-5 мм) воздушные полости на фоне гиперпневматизированной легочной паренхимы в сочетании с зоной консолидации в S1/2, смещение средостения вправо. В верхнем отделе правого легкого патологических уплотнений не выявлено (рис. 3).

В связи с сохраняющейся внутригрудной гипертензией, после предоперационной подготовки, субкомпенсации вентиляционно-перфузионных соотношений и гемодинамики, пациенту в возрасте 9 суток выполнена операция: переднебоковая торакотомия слева, левосторонняя верхнедолевая лобэктомия.

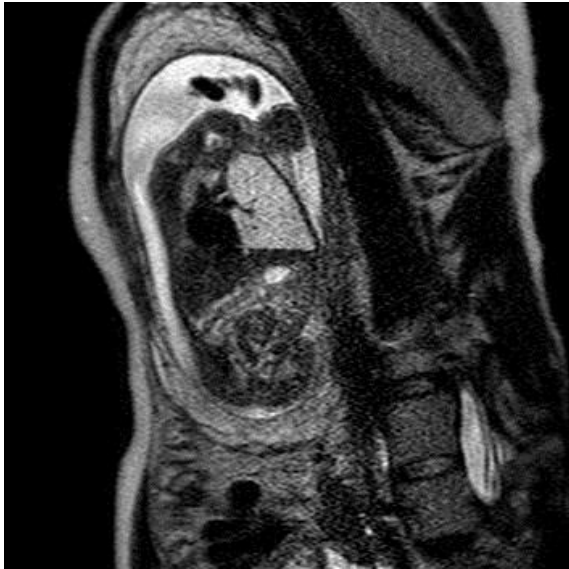


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

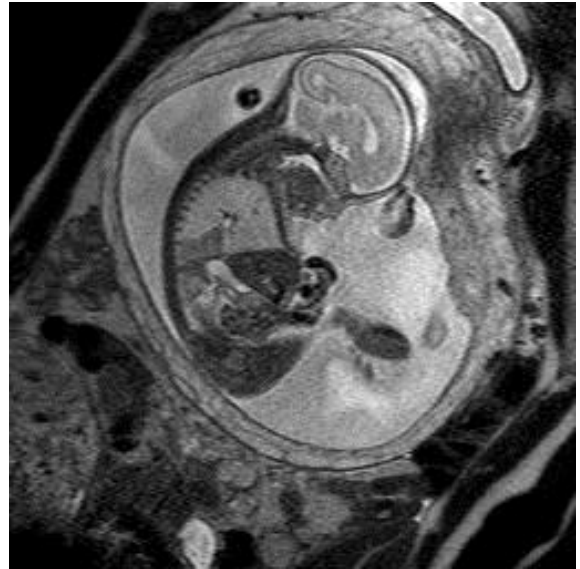


Рис. 1 б (Fig. 1 в)

**Рис. 1. Пренатальная МРТ.**

а - T2-взвешенное изображение, коронарная плоскость.

б - T2-взвешенное изображение, сагиттальная плоскость.

**Fig. 1. Prenatal MRI.**

a - T2-weighted image, coronal plane.

b - T2-weighted image, sagittal plane.



Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки, прямая проекция.**

**Fig. 2. Chest radiography, posterior-anterior view.**

Макроскопически верхняя доля левого легкого багрово-синюшного цвета, плотноватой консистенции, размером 3х6х7 см, на разрезе воздушность понижена, окраска неравномерная: от белой до темно-красной, без четких границ, висцеральная плевро блестящая.

Послеоперационный диагноз: врожденный порок развития верхней доли левого легкого – кистозно-аденоматоидная трансформация 2 типа.

При гистологическом исследовании: верхняя доля левого легкого с наличием небольших кистозных полостей, выстланных кубическим и цилиндрическим эпителием, стенки кист представлены тонким слоем соединительной ткани с элементами гладкомышечных пучков. Окружающая паренхима с участками дистелектазов и эмфизематозно-расширенных альвеол (рис. 4). Заключение: морфологическая картина соответствует кистозно-аденоматоидной трансформации легкого 2 типа.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 19-е сутки ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Дальнейшее наблюдение ребенка на амбулаторном этапе показало следующие результаты: растет и развивается соответственно возрасту, снижения толерантности к нагрузке не регистрировалось. С 5 месяцев периодически возникал бронхообструктивный синдром на фоне респираторных инфекций. Во всех случаях отмечалась хорошая динамика симптомов в результате применения беродуала и пульмикорта, лихорадка и интоксикация присутствовали только в половине случаев. Контрольное рентгенологическое исследование в возрасте 2 лет показало восстановление воздушности всего объема легких и нормальное расположение средостения (рис. 5).

#### **Обсуждение.**

Впервые кистозно-аденоматоидный порок развития легкого (КАПЛ) был описан в 1949 г. К.Т. Chin и М.У. Tang [13].

Кистозная гипоплазия легкого составляет от 42,5% до 62% среди всех выявляемых ВПЛ [1, 3, 8].

Частота КАПЛ в популяции достоверно не установлена в связи с их редкостью, а также использованием различных методов статистической обработки. Так, по результатам опубликованных в 2001 году в Канаде результатов выполненного исследования, распространенность КАПЛ составила от 1:25000 до 1:35000 беременностей [10]. В исследовании, выполненном в Оксфорде в течение 1997-2001 гг., встречаемость этого порока составила 9,0 на 100 000 новорожденных [11]. Средняя частота КАПЛ по Нижегородской области с 2006 г. по 2012 г. составила  $0,303 \pm 0,083$  на 1000 рождений с отчетливой тенденцией к увеличению за период

наблюдения с 0,19 до 0,33 [1].

В большинстве опубликованных результатов исследований у новорожденных с КАПЛ отмечается умеренное превалирование младенцев мужского пола [1, 4, 12].

В подавляющем большинстве случаев КАПЛ является односторонним процессом, при этом в 80-98% наблюдений поражается только одна доля легкого [4, 7, 12]. Патология в правом и левом легком возникает почти с одинаковой частотой, с минимальным преобладанием левосторонней локализации поражения [4, 7]. В некоторых исследованиях на сравнительно небольшом клиническом материале отмечена преимущественно нижнедолевая локализация патологического процесса [4, 12].

Как правило, КАПЛ носят изолированный спорадический характер, но в 15-20% случаев они сочетаются с аномалиями сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, а также желудочно-кишечного тракта [7, 9].

В 1977 г. J.T. Stocker с соавторами, обобщив результаты гистологических и рентгенологических исследований 38 пациентов, предложил классификацию КАПЛ, выделив 3 типа. Первый тип характеризуется наличием единичных кист большого размера (от 10 до 50 и более миллиметров в диаметре), выстланных многослойным эпителием и составляет 50% от всех случаев, диагностированных в постнатальном периоде, и имеет благоприятный прогноз. При втором типе выявляется несколько кист размером менее 10 мм, выстланных цилиндрическим эпителием, и он составляет 40% от общего количества случаев, выявленных постнатально. Для третьего типа свойственно огромное количество микрокист, выстланных кубическим эпителием, и он составляет 10% постнатально диагностированных случаев с наихудшим прогнозом [14]. В 2002 году J.T. Stocker модифицировал эту классификацию, добавив еще два вида типа – 0 и IV [15].

Пренатальная диагностика КАПЛ традиционно основывается на эхографическом выявлении гиперэхогенного легкого (иногда – части легкого), в структуре которого в большинстве случаев определяются анэхогенные включения разного диаметра. Эффективность перинатального скрининга с использованием УЗИ и МРТ для выявления этого порока при сроке 18-25 недель достаточно высока и достигает в некоторых центрах 100% [3, 5, 10, 11].

В раннем послеродовом периоде УЗИ в большинстве случаев позволяет достоверно определить тип КАПЛ в соответствии с классификацией, предложенной Дж. Стокером, и провести дифференциальную диагностику с другими врожденными пороками развития легких [2, 4, 5, 7].

Традиционное рентгенологическое исследование



Рис. 3 а (Fig. 3 а)



Рис. 3 б (Fig. 3 в)

**Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки.**

- а - MinIP-реконструкция, аксиальная плоскость.
- б - MinIP-реконструкция, коронарная плоскость.

**Fig. 3. MSCT image, chest.**

- а - MinIP, axial reconstruction;
- б - MinIP, coronal reconstruction.

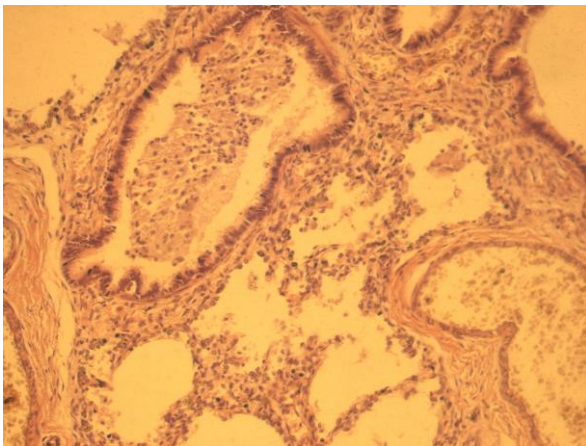


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

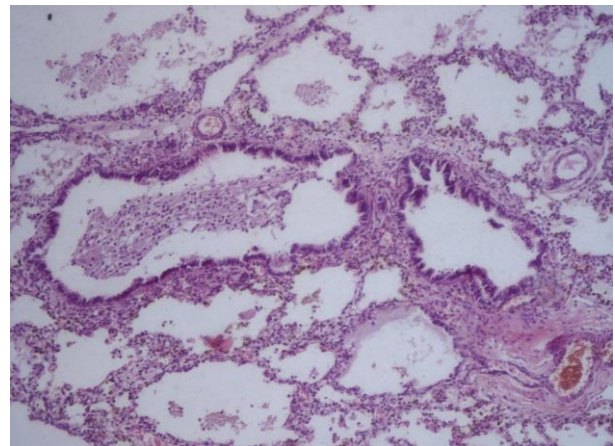


Рис. 4 б (Fig. 4 в)

**Рис. 4. Фото. Микропрепарат.**

- а - окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200.
- б - окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100.

**Fig. 4. Photomicrography.**

- а - hematoxylin-eosin, x200.
- б - hematoxylin-eosin, x100.



Рис. 5 а (Fig. 5 а)



Рис. 5 б (Fig. 5 б)

**Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки.**

а - прямая проекция.

б - боковая проекция.

**Fig. 5. Chest radiography.**

a - posterior-anterior view.

b - lateral view.

дование позволяет установить факт наличия патологических изменений, определить локализацию порока и смещение средостения, гидроторакс, пневмоторакс, однако обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Кроме того, затруднительно дифференцировать 3 тип КАПЛ, который представлен на рентгенограммах участком гомогенного интенсивного затемнения, от ателектаза, консолидации, интралобарной секвестрации [4 - 7]. Тем не менее, использование рентгенологического исследования при минимальных затратах и максимальной простоте применения позволяет оценить степень смещения средостения, наличие внутригрудного напряжения, учет которых является принципиальным для выбора хирургической тактики [2, 8, 16].

По мнению большинства исследователей, наиболее информативным методом диагностики всех типов КАПЛ является МСКТ, позволяющая достоверно определить распространенность поражения, тип врожденного порока легких, оценить состояние неизменной легочной паренхимы и структур средостения [2, 5 - 8].

МРТ, в том числе и с контрастным усилением, у новорожденных и детей раннего возраста имеет неоспоримые преимущества в связи с отсутствием лучевой нагрузки. Однако технические сложности в виде большой продолжительности процедуры в сочетании с необходимостью седации и респираторной поддержки при дыхательной недостаточности, существенно ограничивают применение метода в повседневной практике [4, 5]

Радиоизотопное исследование легких является информативным методом исследования при необходимости оценки функции порочной ткани легкого [8].

Эффективность пренатальной диагностики КАПЛ приводит к дилемме и противоречиям послеродового менеджмента. От 26% до 45,8% антенатально диагностированных врожденных пороков легких являются бессимптомными в неонатальной возрастной группе, что позволяет ряду исследователей утверждать, что выжидательная тактика с динамическим наблюдением порока в таких случаях наиболее оправдана [2, 9, 16]. Наличие у новорожденного с КАПЛ декомпенсированной дыхательной недостаточности с синдромом внутригрудного напряжения однозначно служит показанием к экстренному оперативному вмешательству [2, 7 - 9].

**Заключение.**

В представленном клиническом наблюдении показано, что своевременная комплексная лучевая диагностика в пренатальном и раннем постнатальном периодах позволили выявить порок развития, уточнить степень выраженности морфологических изменений и спланировать соответствующий объем оперативного вмешательства. Согласно классификации Stocker J.T. с соавторами, прогноз при 2 типе КАПЛ, диагностированном у ребенка, неблагоприятный. Но своевременно выполненное оперативное лечение позволило избавить ребенка от тяжелой врожденной патологии, не дожидаясь присоединения инфекционного процесса и развития тяжелых осложнений.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсут-

ствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Галягина Н.А., Халецкая О.В., Удалова О.В., Царева Л.А. Клинико-эпидемиологические особенности врожденных кистозно-аденоматозных пороков развития легких в Нижегородской области. *Медицинский альманах*. 2013; 6 (30): 106-109.
2. Costanzo S., Filisetti C., Vella C., Rustico M., Fontana P., Lista G. et al. Pulmonary Malformations: Predictors of Neonatal Respiratory Distress and Early Surgery. *J Neonatal Surg*. 2016; 5 (3): 27.
3. Медведев М.В. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз. М., Реальное время, 2012. С. 341-378.
4. Миронова А.К. Ультразвуковая диагностика легочной секвестрации и кистозно-аденоматозной мальформации у новорожденных [диссертация кандидата медицинских наук]. Москва, 2013. 127 с.
5. Biyyam D.R., Chapman T., Ferguson M.R., Deutsch G., Dighe M.K. Congenital Lung Abnormalities: Embryologic Features, Prenatal Diagnosis, and Postnatal Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphic*. 2010; 30: 1721-1738.
6. Ильина Н.А., Алексеева А.Л. Компьютерная томография в диагностике врожденной кистозной аденоматозной мальформации легких у детей. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014; (1): 33-38. DOI:10.20862/0042-4676-2014-0-1-33-38
7. Sfakianaki A.K., Copel J.A. Congenital Cystic Lesions of the Lung: Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Bronchopulmonary Sequestration. *Rev Obstet Gynecol*. 2012; 5 (2): 85-93.
8. Степаненко Н.С. Торакоскопические операции при пороках легких у новорожденных и детей грудного возраста

**References:**

1. Galyagina N.A., Khaletskaya O.V., Udalova O.V., Tsareva L.A. Clinical-epidemiological peculiarities of congenital cystic adenomatoid diseases of lung development in Nizhny Novgorod region. *Clinical-epidemiological peculiarities of congenital cystic adenomatoid diseases of lung development in Nizhny Novgorod region. Meditsinskij Almanakh*. 2013; 6 (30): 106-109 (in Russian)
2. Costanzo S., Filisetti C., Vella C., Rustico M., Fontana P., Lista G. et al. Pulmonary Malformations: Predictors of Neonatal Respiratory Distress and Early Surgery. *J Neonatal Surg*. 2016; 5 (3): 27.
3. Medvedev M.V. Prenatal sonography: differential diagnosis and forecast. М., Realnoe vremya, 2012. P. 341-378 (in Russian)
4. Mironova A.K. Ultrasound diagnosis of pulmonary sequestration and cystic adenomatous malformation in newborns [dissertation]. Moscow, 2013. 127 p. (in Russian)
5. Biyyam D.R., Chapman T., Ferguson M.R., Deutsch G., Dighe M.K. Congenital Lung Abnormalities: Embryologic Features, Prenatal Diagnosis, and Postnatal Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2010; 30: 1721-1738.
6. Il'ina N.A., Alekseeva A.L. Computed tomography in the diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung

- [диссертация кандидата медицинских наук]. Москва, 2014.
9. Parikh D.H., Rasiah S.V. Congenital lung lesions: Postnatal management and outcome. *Semin Pediatr Surg*. 2015; 24 (4): 160-167.
10. Laberge J.M., Flageole H., Pugash D., Khalife S., Blair G., Filiatrault D. et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther*. 2001; 16 (3): 178-186.
11. Gornall A.S., Budd J.L., Draper E.S., Konje J.C., Kurinczuk J.J. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenat Diagn*. 2003; 23 (12): 997-1002.
12. Баженова Ю.В., Дрантусова Н.С., Краснов П.А., Подашев Б.И. Компьютерная томография в диагностике кистозных аденоматозных мальформаций легких у новорожденных. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 2: 132-135.
13. Ch'in K.T., Tang M.Y. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of lung with general anasarca. *Arch Path*. 1949; 48: 221-229.
14. Stocker J.T., Madewell J.E., Drake R.M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol*. 1977; 8: 155-171.
15. Stocker J.T. Congenital pulmonary airway malformation: A new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathol*. 2002; 41: 424-431.
16. Di Prima F.A.F., Bellia A., Inclimona G., Maria F.G., Nazario T.M., Cassaro N. Antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM): Research Review. *Journal of Prenatal Medicine*. 2012; 6 (2): 22-30.

- in children. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2014; (1): 33-38. (In Russian.) DOI:10.20862/0042-4676-2014-0-1-33-38 (in Russian)
7. Sfakianaki A.K., Copel J.A. Congenital Cystic Lesions of the Lung: Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Bronchopulmonary Sequestration. *Rev Obstet Gynecol*. 2012; 5 (2): 85-93.
8. Stepanenko N.S. Thoracoscopic surgery for lung malformations in newborns and infants [dissertation]. Moscow, 2014 (in Russian).
9. Parikh D.H., Rasiah S.V. Congenital lung lesions: Postnatal management and outcome. *Semin Pediatr Surg*. 2015; 24 (4): 160-167.
10. Laberge J.M., Flageole H., Pugash D., Khalife S., Blair G., Filiatrault D. et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther*. 2001; 16 (3): 178-186.
11. Gornall A.S., Budd J.L., Draper E.S., Konje J.C., Kurinczuk J.J. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenat Diagn*. 2003; 23 (12): 997-1002.
12. Bazhenova Y.V., Drantusova N.S., Krasnov P.A., Podashev

*B.I. Computed tomography in the diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation at newborns. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2015; 2: 132-135 (in Russian).*

13. *Ch'in K.T., Tang M.Y. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of lung with general anasarca. Arch Path. 1949; 48: 221-229.*

14. *Stocker J.T., Madewell J.E., Drake R.M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977; 8: 155-171.*

15. *Stocker J.T. Congenital pulmonary airway malformation: A new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathol. 2002; 41: 424-431.*

16. *Di Prima F.A.F., Bellia A., Inclimona G., Maria F.G., Nazario T.M., Cassaro N. Antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM): Research Review. Journal of Prenatal Medicine. 2012; 6 (2): 22-30.*