

## Результаты критериальной и описательной оценки дисморфологических нарушений, возникших в связи с пренатальным воздействием этанола, у детей младшего школьного возраста\*

Фадеева Е.В.<sup>1,2</sup>, Ненастьева А.Ю.<sup>3,4</sup>, Корчагина Г.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ННЦ наркологии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет» Министерства образования Российской Федерации, Россия,

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия,

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия

**Резюме.** Диагностика нарушений, определяющих клинические проявления фетального алкогольного синдрома (ФАС), может вызвать определенные трудности: дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию алкоголя, имеют достаточно широкий спектр физических, когнитивных и поведенческих особенностей. Выраженность нарушений варьирует, что определяется, в основном, временем, когда женщина допускала потребление алкоголя (I, II или III триместр беременности); а также частотой и количеством потребляемого ею алкоголя. В настоящей статье представлены итоги второго этапа исследования младших школьников 7-10 лет на предмет выявления и оценки дисморфологических нарушений, возникших в связи с пренатальным воздействием этанола. На первом этапе исследования было выявлено 77 учащихся с задержкой физического развития (рост и/или вес которых находился на уровне 10-го центиля и ниже), в отношении которых имелись анамнестические данные об употреблении их матерями алкоголя в период беременности. Все дети были включены во второй этап исследования для прохождения детальной дисморфологической оценки. Диагностика проводилась по двум направлениям: критериальному, включающему определение наличия или отсутствия нарушений, и при их наличии — определение степени выраженности особенностей строения лица, характерных для ФАС (короткая глазная щель, сглаженный носогубный желобок, тонкая верхняя губа), и описательному, включающему определение наличия или отсутствия нарушений, и при их наличии — определение степени выраженности других дисморфологических нарушений, сопутствующих ФАС (форма лица, особенности глаз, форма ушей, особенности ноздрей и губ, особенности строения рук). По результатам проведенной критериальной диагностики у 11 (14,3%) из 77 детей были выявлены характерные лицевые аномалии, или свойственный ФАС фенотип лица. У 4 детей было выявлено полное соответствие характерных для ФАС лицевых аномалий тяжелой степени, а у 7 детей — умеренной степени. По результатам проведенной описательной диагностики все обследованные дети имели от 1 до 6 признаков дисморфологических проявлений ФАС, представленными: верхней ладонной складкой в виде «хоккейной клюшки» у 42,9%; измененной конфигураций ушей в виде «железнодорожной колеи» у 42,9%; короткой глазной щелью у 41,6%; сглаженным или плоским губным желобком у 41,6%; тонкой каймой верхней губы у 41,6%; косоглазием у 37,7%; клинодактилией 5-го пальца у 37,7%; гипоплазией средней части лица у 23,4%.

**Ключевые слова:** фетальный алкогольный синдром, фетальный алкогольный спектр нарушений, алкоголь, дети, дисморфологические нарушения.

### Информация об авторах:

Фадеева Евгения Владимировна — e-mail: [nscnfadeeva@mail.ru](mailto:nscnfadeeva@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5411-9611>

Ненастьева Анна Юрьевна — e-mail: [nyural@mail.ru](mailto:nyural@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9790-895x>

Корчагина Галина Александровна — e-mail: [nrcakorh@mail.ru](mailto:nrcakorh@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6707-4985>

\*Работа выполнена в рамках протокола клинической апробации №27-3-2017 «Оценка распространенности фетального алкогольного спектра нарушений у детей младшего школьного возраста»

**Как цитировать:** Фадеева Е.В., Ненастьева А.Ю., Корчагина Г.А. Результаты критериальной и описательной оценки дисморфологических нарушений, возникших в связи с пренатальным воздействием этанола, у детей младшего школьного возраста. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021;55:2:62-72. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-2-62-72>:

## Results of criterional and descriptive assessing dysmorphological disorders associated with prenatal exposure to ethanol in children 7-10 years of age

Fadeeva EV<sup>1,2</sup>, Nenastieva AYu<sup>3,4</sup>, Korchagina GA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology n.a. V.Serbsky  
Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Research and Practical Centre for Prevention of Drug Addictions of the Department of Public Health,  
Moscow, Russia

<sup>4</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical  
University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

**Summary.** Diagnosis of disorders that determine the clinical manifestations of fetal alcohol syndrome (FAS) can cause certain difficulties: children with intrauterine alcohol exposure have a fairly wide range of physical, cognitive and behavioral features. The severity of disorders varies, which is determined mainly by the period when mother consumed alcohol (1st, 2nd or 3rd trimester of pregnancy), as well as frequency and amount of alcohol consumed. This article presents results of the second stage of the study among school students 7-10 year of age to identify and assess dysmorphological disorders that have arisen due to prenatal exposure to ethanol. During the first stage of the study, 77 students with delayed physical development (height and weight at the level of the 10th centile and less) were identified with anamnestic data about their mothers' drinking alcohol during pregnancy. All children were included in the second stage of the study for detailed dysmorphological assessment. Diagnostics was carried out in two directions: criterial, including determining presence or absence of disorders, and if any, determining the severity of facial phenotype of FAS (short palpebral fissure lengths, smooth philtrum, thin upper lip); and descriptive, including determining presence or absence of disorders, and if any, determining severity of other dysmorphological disorders associated with FAS (face shape, features of the eyes, shape of the ears, features of the nostrils and lips, features of the structure of the hands). According to the results of the criteria-based diagnostics, 11 (14.3%) out of 77 children had typical facial anomalies or facial phenotype typical for FAS. 4 children had full correspondence of facial anomalies to severe, and 7 children to moderate. According to results of syndromic diagnosis, all children had from 1 to 6 signs of dysmorphological manifestations of FAS, represented by: upper palmar fold in the form of a «hockey stick» in 42.9%; altered ear configurations in the form of a «railway track» in 42.9%; short palpebral fissure lengths in 41.6%; smooth philtrum in 41.6%; thin upper lip in 41.6%; strabismus in 37.7%; clinodactyly of the 5th finger in 37.7%; small midface in 23.4%.

**Keywords:** fetal alcohol syndrome, fetal alcohol spectrum of disorders, alcohol, children, dysmorphological disorders.

### Information about the authors:

Eugenia V. Fadeeva — e-mail: [nscnfadeeva@mail.ru](mailto:nscnfadeeva@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5411-9611>

Anna Yu. Nenastieva — e-mail: [nyura1@mail.ru](mailto:nyura1@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9790-895x>

Galina A. Korchagina — e-mail: [nrcakorh@mail.ru](mailto:nrcakorh@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6707-4985>

**To cite this article:** Fadeeva EV, Nenastieva AYu, Korchagina GA. Results of criterional and descriptive assessing dysmorphological disorders associated with prenatal exposure to ethanol in children 7-10 years of age. *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2021;55:2:62-72. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-2-62-72>:

**А**лкоголь, употребляемый беременной женщиной, относится к тератогенным факторам, которые могут приводить к порокам развития эмбриона или плода, нормально развивавшегося до этого воздействия [1, 2, 17]. На протяжении всей беременности восприимчивость эмбриона или плода к воздействию тератогенных факторов различна — на ранних этапах развития тератогенные эффекты представлены в большей степени анатомическими дефектами или врожденными пороками развития плода, на более поздних сроках внутриутробного разви-

тия возрастает частота функциональных нарушений органов и систем, что в полной мере демонстрирует клинический полиморфизм фетального алкогольного синдрома [2]. Дети матерей, принимавших от 100 до 200 мл алкоголя ежедневно на протяжении всей беременности, могут иметь как функциональные изменения нервной системы, так и задержку физического развития, что не всегда сочетается с врожденными пороками развития плода [2, 3].

Последствия пренатального воздействия алкоголя, проявляющиеся в нарушениях физического

и психического развития, а также в ряде дисморфологических особенностей и отклонений со стороны центральной нервной системы, были впервые описаны более 40 лет назад [18]. Проведенное исследование указывало на наличие сходной картины черепно-лицевых дисморфологических аномалий в сочетании с задержкой физического и когнитивного развития у детей, рожденных от матерей употреблявших алкоголь на протяжении беременности. С тех пор термин «фетальный алкогольный синдром» (ФАС) начал использоваться для описания группы врожденных дефектов, вызванных пренатальным воздействием алкоголя, которые стойко сохраняются в течение всей жизни [18]. Согласно Международной классификации болезней 10-ого пересмотра (МКБ-10) фетальный алкогольный синдром или алкогольный синдром у плода (Q86.1) относится к классу XVII «Врожденные аномалии (пороки развития) и характеризуется триадой признаков:

1. Внутриутробным и постнатальным отставанием в развитии с дефицитом роста и веса;
2. Характерными аномалиями строения лица и черепа в виде короткой глазной щели, сглаженного губного желобка и тонкой каймы верхней губы;
3. Нарушениями функционирования центральной нервной системы (ЦНС), которые проявляются структурными нарушениями ЦНС, микроцефалией, задержкой нервно-психического развития, снижением уровня интеллекта и комплексом поведенческих нарушений [8].

Фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН) является недиагностическим термином, который был принят для описания более широкого спектра нарушений, возникающих в результате воздействия алкоголя в утробе матери, и который объединяет целый ряд врожденных нарушений развития у детей: фетальный алкогольный синдром (ФАС); частичный (парциальный) фетальный алкогольный синдром (чФАС); нарушения нервно-психического развития в связи с воздействием алкоголя; врожденные пороки развития, которые развились в связи с воздействием алкоголя [6, 10]. По разным источникам, от 3 до 40% детей, рожденных женщинами, которые злоупотребляли алкоголем во время беременности, имеют признаки истинного ФАС [2-4]. Распространенность ФАСН может быть значительно выше [6, 9, 10], поскольку согласно исследованию, проведенному Балашовой Т.Н. и соавт. среди женщин Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода, даже эпизодическое потребление алкоголя может нанести вред психическому и физическому здоровью матери и ребенка [1]. **Целью** исследования, отраженного в настоящей статье, являлась оценка дисморфологических нарушений, характерных для ФАС и ФАСН, у детей с задержкой физического развития (рост, вес которых находился на уровне 10-го центиля и/или ниже).

**Методология и методы исследования.** Методология исследования включала 3-этапную оценку детей младшего школьного возраста на предмет выраженности таких признаков ФАС и ФАСН, как 1) отставание в физическом развитии, 2) оценку дисморфологических нарушений и 3) оценку структурных и функциональных изменений со стороны ЦНС и опиралась на соответствие (или отсутствие соответствия) диагностическим критериями ФАС, которые в МКБ-10 упоминаются как триада признаков [8]. **Участники исследования.** В ходе исследования 2 763 учащихся на первом этапе исследования было отобрано 77 человек (2,8%), имеющих задержку физического развития. Исследование проводилось в муниципальных казенных образовательных учреждениях (школах-интернатах); государственных казенных образовательных учреждениях для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей; в специальных (коррекционных) детских домах для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с ограниченными возможностями здоровья; центрах социальной помощи семье и детям; социально-реабилитационных центрах для несовершеннолетних Нижнего Новгорода и Нижегородской области, в которых дети обучались или получали социально-психологическую поддержку. В отношении всех 77 учащихся (57 мальчиков и 20 девочек) с задержкой физического развития (рост, вес которых находился на уровне 10-го центиля и/или ниже) имелись подтвержденные историей развития детей анамнестические данные об употреблении их матерями алкоголя в период беременности. Средний возраст детей с задержкой физического развития составил  $8,6 \pm 1,03$  лет. Значимых различий по возрасту между мальчиками и девочками не наблюдалось. Большая часть детей — 51 ребенок (66,2%) — проживала и воспитывалась в образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием, а треть детей — 26 человек (33,8%) получала поддержку в учреждениях социального обслуживания, но проживали в семье с родителями или другими законными представителями. Все дети были включены во второй этап исследования для прохождения детальной дисморфологической оценки. В отношении всех участников исследования имелись добровольные согласия на проведение оценки дисморфологических нарушений, подписанные их законными представителями.

Дисморфологическая оценка проводилась по двум направлениям:

1. Критериальному, включающему определение наличия или отсутствия нарушений, а при их наличии — определение степени выраженности особенностей строения лица, характерных для ФАС (короткая глазная щель, сглаженный носогубный желобок, тонкая верхняя губа);
2. Описательному, включающему определение наличия или отсутствия нарушений, а при их наличии — определение степени вы-

раженности других дисморфологических нарушений, сопутствующих ФАС (форма лица, особенности глаз, форма ушей, особенности ноздрей и губ, особенностей строения кистей).

Методология диагностики дисморфологических нарушений, связанных с пренатальным воздействием этанола, на предмет выявления ФАС и ФАСН у детей младшего школьного возраста, использованная в исследовании, опиралась на:

1. национальную стандартизованную систему диагностики нарушений развития, используемую российскими педиатрами, неврологами, генетиками [4, 5, 7];
2. систему четырехзначных диагностических кодов ФАСН, касающуюся оценки физических показателей, специфических дисморфологических нарушений и отклонений когнитивного развития (FASD 4-Digit Diagnostic Code) [12];
3. руководство по диагностике ФАС Американского Центра контроля и профилактики заболеваний [14];
4. Канадское руководство по диагностике ФАСН [15].
5. культурно-адаптированную к условиям России методологию диагностики ФАСН у детей младшего школьного возраста [6].

Диагностическое обследование на предмет выявления дисморфологических нарушений у детей с ФАС и ФАСН проводилось в образовательных организациях и в учреждениях социального обеспечения специалистами с высшим медицинским образованием: врачом-педиатром, врачом-психиатром детским, врачом-психиатром-наркологом, врачом-генетиком.

## Методы исследования

Наиболее полно *Критериальная диагностика дисморфологических нарушений у детей с ФАС и ФАСН* представлена в Руководстве по диагностике фетального алкогольного спектра нарушений, основой которого являются критерии 4-значный диагностический код (The 4-Digit Diagnostic Code). Четырехзначный диагностический код представляет собой схему, отражающую степень выраженности 4-х ключевых диагностических признаков ФАС или ФАСН в следующем порядке: 1) дефицит роста и /или веса; 2) фенотип лица, свойственный ФАС; 3) аномалии центральной нервной системы (ЦНС); 4) внутриутробное воздействие алкоголя [12].

Величина выраженности каждого признака оценивается независимо по 4-балльной шкале Р. Ликерта (Likert scale), где «1» отражает отсутствие признака, характерного для ФАС, а «4» — наличие полного (классического) признака ФАС. Таким образом, 4-значный код «4444» отражает наиболее выраженную экспрессию ФАС (значительный дефицит роста и/ или веса, наличие всех трех особенностей строения лица, характерных для ФАС, структурные/ неврологические признаки повреждения ЦНС и подтвержденное пренатальное употребление значительных объемов алкоголя матерью). На противоположном конце шкалы находится 4-значный код «1111», отражающий нормальный рост и/ или вес обследованного, отсутствие особенностей строения лица, характерных для ФАС, а также аномалий со стороны ЦНС и подтвержденное отсутствие пренатального воздействия алкоголя на плод (Рис. 1).

Наиболее характерной особенностью ФАС является фенотип лица. Фенотип лица при ФАС ха-

4х Цифровой диагностический код Фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН)										
			3	4	4	4				
выраженный	выраженные	определенно	4		X	X		X	4	высокий риск
умеренный	умеренные	вероятно	3	X					3	умеренный риск
легкий	легкие	возможно	2						2	нет данных
отсутствует	отсутствуют	маловероятно	1						1	риск отсутствует
Дефицит роста и/или веса	Характерные особенности лица	Поражение головного мозга		рост	лицо	мозг		алкоголь		Алкоголь в антенатальном периоде

Рис. 1. Четырехзначный диагностический код ФАС и ФАСН<sup>1</sup>  
Fig. 1. The 4-Digit diagnostic code for FAS and FASD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Авторское право: Susan J. Astley руководство по диагностике расстройств фетального алкогольного спектра: 4-значный диагностический код. Третье Издание. Центр человеческого развития и инвалидности Школы общественного здравоохранения и общественной медицины Вашингтонского университета Сиэтл, штат Вашингтон. 2004.

<sup>2</sup> Copyright: Susan J. Astley Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code. Third Edition. Center on Human Development and Disability School of Public Health and Community Medicine University of Washington Seattle, Washington. 2004.

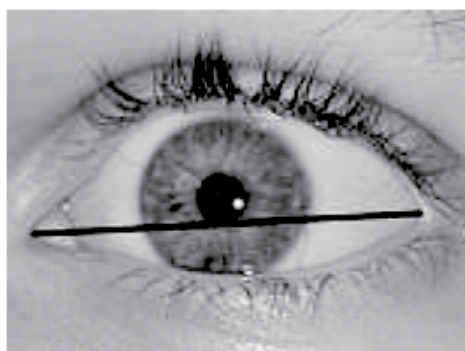


Рис. 2. Процедура измерения длины глазной щели<sup>2</sup>  
 Fig. 2. Procedure for measuring the length of the palpebral fissure<sup>2</sup>



Рис. 3. Наглядные примеры, используемые для оценки толщины верхней губы и сглаженности носогубного желобка для представителей европеоидной расы<sup>2</sup>  
 Fig. 3. Illustrative examples used to measure thickness of upper lip and smoothness of philtrum in children of Caucasian race

рактируется наличием всех трех аномалий, которые могут быть выявлены при проведении диагностических исследований:

1. Короткая глазная щель (меньше возрастной нормы на  $SD \leq -2$ , что соответствует уровню ниже 3-го центиля) [3, 11-13, 16, 19];
2. Сглаженный губный желобок, соответствующий изображениям №4 и №5 (см. рис. 3) и определяется по 5-балльной шкале Р. Ликерта [11-13];
3. Тонкая верхняя губа [3, 11-13].

Оценка характерных для ФАС особенностей глазной щели проводилась путем измерения расстояния между внутренним и внешним углами левого и правого глаза, результат сравнивался с центильными таблицами для соответствующего пола и возраста ребенка [16, 19]. Прямое измерение длины глазной щели проводилось с точностью до миллиметра с помощью прозрачной пластиковой 15-сантиметровой линейки, удерживаемой как можно ближе к глазу, не касаясь глаз или ресниц (Рис.2). Следует отметить, что предлагаемые нормативы и стандартные отклонения длины глазной щели были разработаны для детей от 29 недель до 14 лет и апробированы на значительной выборке здоровых детей и детей, подвергшихся пренатальному воздействию алкоголя, проживающих в Канаде [15] и Северной Америке [11]. Однако в Российской Федерации отсутствуют центильные таблицы размеров глазной

щели и межорбитального расстояния в соответствии с возрастом и полом, поэтому выводы по данным критериям должны проводиться с осторожностью [3].

Оценка характерных особенностей носогубного желобка и верхней губы проводилась путем сравнения указанных характеристик с наглядными примерами, предлагаемыми в Руководстве по диагностике ФАС, и используемыми для оценки толщины верхней губы и сглаженности носогубного желобка для представителей европеоидной расы (Рис.3). Изображения №4 и №5 соответствуют характерным проявлениям дисморфологических нарушений при ФАС [12, 13].

Констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, проводилась согласно Четырехзначному диагностическому коду в соответствии с Таблицами 1 и 2 [12].

Для комплексной оценки дисморфологических особенностей лица, характерных для ФАС, требуется учет всех трех особенностей лицевых аномалий: короткой глазной щели, сглаженного носогубного желобка, тонкой верхней губы. Для этого необходимо преобразовать констатирующие оценки по особенностям строения лица, характерных для ФАС, в Четырехзначный диагностический код (Табл.2) [12].

Описательная диагностика дисморфологических нарушений у детей с ФАС и ФАСН включала определение наличия или отсутствия нарушений, а при их наличии — определение степени вы-

**Таблица 1. Констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС**  
**Table 1. A stating assessment of the features of the facial structure characteristic of FAS**

Наглядные примеры, используемые для оценки толщины верхней губы и сглаженности носогубного желобка	Стандартные отклонения от нормативных значений при измерении длины глазной щели	Значения для следующих характерных особенностей		
		глазная щель	носогубный желобок	верхняя губа
Изображение №4 или №5	Значительное снижение длины глазной щели, SD: $\leq -2$	С	С	С
Изображение №3	Снижение длины глазной щели, SD: от -1 до -2	В	В	В
Изображение №1 или №2	Норма SD: от -1 до +1	А	А	А

**Таблица 2. Преобразование констатирующих оценок по особенностям строения лица, характерных для ФАС, в Четырехзначный диагностический код**  
**Table 2. Conversion of ascertaining assessments on structural features of the face characteristic of FAS into a 4-Digit diagnostic code**

Значение по «Четырехзначному диагностическому коду»	Степень выраженности особенностей лица, характерных для ФАС	Значения для следующих характерных особенностей (глазная щель, носогубный желобок, верхняя губа)
4	тяжелые нарушения	ССС
3	умеренные нарушения	ССВ, СВС, ВСС
2	легкие (незначительные) нарушения	ССА, САС, СВВ, СВА, САВ, САА, ВСВ, ВСА, ВВС, ВАС АСС, АСВ, АСА, АВС, ААС
1	отсутствие нарушений	ВВВ, ВВА, ВАВ, ВАА АВВ, АВА, ААВ, ААА

раженности иных дисморфологических нарушений, которые могут сопутствовать ФАС, и основывалась на национальной стандартизированной системе диагностики нарушений развития, используемой российскими неврологами и генетиками [2, 4, 5] и на международных руководствах по неонатологии и неврологии новорожденных [3, 20]. Помимо характерного для ФАС фенотипа лица дисморфологические признаки могут быть представлены множественными микроаномалиями развития — необычными морфологическими чертами, не нарушающими функции каких-либо органов: микроцефалией, рядом лицевых аномалий, особенностями кистей рук и т.д.

Следует отметить, что некоторая часть терминов, применяющихся для описания дисморфологических черт за рубежом, например, уши в форме «железнодорожной колеи», ладонная складка в виде «хоккейной клюшки», не используются в отечественной педиатрии. Расшифровка указанных терминов и ссылка на авторские источники приведены далее в тексте. Перечень дисморфологических признаков (микроаномалий), наиболее характерных для ФАС/ФАСН, и способов их обнаружения представлен в таблице 3.

Оценка наличия или отсутствия структурных отклонений со стороны ЦНС проводилась путем измерения лобно-затылочной окружности головы ребенка и сравнения полученных значений с центильными таблицами. Оценка наличия или отсутствия функциональных отклонений со сторо-

ны ЦНС проводилась путем проведения диагностики уровня когнитивного развития. Полученные результаты будут подробно описаны в третьей части исследования, касающейся диагностики структурных и функциональных нарушений со стороны ЦНС у детей с ФАС и ФАСН.

## Результаты

### Результаты критериальной диагностики.

Критериальная диагностика включала определение наличия или отсутствия нарушений, а при их наличии — определение степени выраженности особенностей строения лица, характерных для ФАС и ФАСН (короткая глазная щель, сглаженный носогубный желобок, тонкая верхняя губа).

По результатам измерений, средняя длина глазных щелей обоих глаз у мальчиков: 7 лет — составила  $23,6 \pm 0,3$  мм, что соответствовало SD от -1 до -2 или уровню 10-го центиля; 8 лет — составила  $25,3 \pm 0,2$  мм, что соответствовало нормативным значениям; 9 лет — составила  $26,2 \pm 0,2$  мм, что соответствовало нормативным значениям; 10 лет — составила  $25,8 \pm 0,3$  мм, что также соответствовало нормативным значениям (Табл.4).

В количественном соотношении у 16 мальчиков (28,1%) из 57 была короткая средняя длина глазных щелей обоих глаз, соответствующая SD  $< -2$  или уровню 3-го центиля — **или тяжелая степень выраженности особенностей лица, характерных для ФАС**. У 6 мальчиков (10,5%) из 57

**Таблица 3. Дисморфологические признаки, характерные для ФАС/ФАСН и способы их определения**  
**Table 3. Dysmorphological signs characteristic of FAS/FASD and methods for their determination**

Части тела с характерными признаками ФАС/ФАСН	Диагностические критерии ФАС/ФАСН	Внешние проявления	Способы определения
Голова	Выявляется наличие или отсутствие микроцефалии (SD: от -1 до -2 и более в соответствии с полом и возрастом) [2, 4]	Микроцефалия характеризуется малыми размерами черепа ребенка, ранним смыканием черепных швов и закрытием родничков	Определяется при измерении лобно-затылочной окружности головы ребенка и сравнении с центильными таблицами Диагностика микроцефалии основывается на данных антропометрии, краниографии, КТ и МРТ головного мозга, ЭЭГ, НСГ
Лицо	Выявляется наличие или отсутствие гипоплазии (недоразвития) средней части лица [2, 4]	При гипоплазии средняя часть лица является недоразвитой, что придает лицу «вогнутый вид»	Определяется при осмотре лица ребенка сбоку. Дополнительно оценивается недоразвитость верхней челюсти и наличие коротких носовых ходов с вывернутыми наружу ноздрями
Глаза	Выявляется наличие или отсутствие гипертелоризма (SD: от -1 до -2 и более в соответствии с полом и возрастом) [4]	Гипертелоризм характеризуется увеличенным костным расстоянием между орбитами глаз	Измеряется расстояние между медиальными углами глазных щелей в сравнении с центильными таблицами
	Выявляется наличие или отсутствие страбизма (косоглазия) [20]	Страбизм проявляется в виде несимметричного положения роговиц в отношении углов и краев век	Если страбизм имеется, то указывается — является ли он одно- или двусторонним
	Выявляется наличие или отсутствие птоза [2]	Птоз проявляется в виде опущения верхнего века	При оценке степени птоза пользуются параметром MRD (Margin Reflex Distance) — расстоянием между краем верхнего века и центром зрачка в мм. Если птоз имеется, то отмечается — является ли он одно- или двусторонним
	Выявляется наличие или отсутствие эпикантальных складок [2, 4]	Эпикантальные складки — участки кожи верхнего века, покрывающие внутренние углы глаз	Если эпикантальные складки имеются, то отмечается — являются ли они одно- или двусторонним
Уши	Выявляется наличие или отсутствие недоразвития завитка наружного уха [2, 4]	Недоразвитие завитка наружного уха проявляется в виде параллельной нависающей складки над завитком (уши в форме «железнодорожной колеи»)	Если недоразвитие завитка наружного уха имеется, то отмечается — являются ли оно одно- или двусторонним
Ладони	Выявляется наличие или отсутствие камптодактилии [9]	Камптодактилия — врожденный дефект, который проявляется в виде сгибательной контрактуры пальцев руки	Если камптодактилия имеется, то указывается — является ли она односторонней (как минимум один палец на одной руке) или двусторонней (как минимум по одному пальцу на каждой руке)
	Выявляется наличие или отсутствие первичных ладонных складок [9]	Первичные ладонные складки проявляются в форме измененных линий на ладонях. Складка в виде «хоккейной клюшки» — поперечный загиб складки руки в направлении пальцев по форме напоминающий хоккейную клюшку	Если первичная ладонная складка имеется, то указывается — является ли она односторонней или двусторонней
Пальцы рук	Выявляется наличие или отсутствие клинодактилии 5-ого пальца руки [20]	Клинодактилия — врожденный дефект развития — наличие постоянной изогнутости 5-го пальца (мизинца) обычно в сторону других пальцев	Если клинодактилия имеется, то указывается — является ли она односторонней или двусторонней



**Таблица 4. Показатели длины глазной щели для мальчиков, принявших участие в исследовании, на основании центильных таблиц (мм)**  
**Table 4. Indicators of the length of the palpebral fissure for boys who participated in the study, based on centile tables (mm)**

Возраст	Значительное снижение длины глазной щели, SD: $\leq -2$	Снижение длины глазной щели, SD: от -1 до -2	Норма SD: от -1 до +1	Длина глазной щели мальчиков, принявших участие в исследовании (M $\pm$ SD)
7 лет	$\leq 23,0$	23,0-24,3	24,4-26,8	23,6 $\pm$ 0,3
8 лет	$\leq 23,3$	23,3-24,7	24,8-27,3	25,3 $\pm$ 0,2
9 лет	$\leq 23,5$	23,5-24,9	25,0-27,6	26,2 $\pm$ 0,2
10 лет	$\leq 23,8$	23,8-25,1	25,2-27,8	25,8 $\pm$ 0,3

**Таблица 5. Показатели длины глазной щели для девочек, принявших участие в исследовании, на основании центильных таблиц (мм)**  
**Table 5. Indicators of the length of the palpebral fissure for girls who participated in the study, based on centile tables (mm)**

Возраст	Значительное снижение длины глазной щели, SD: $\leq -2$	Снижение длины глазной щели, SD: от -1 до -2	Норма SD: от -1 до +1	Длина глазной щели девочек, принявших участие в исследовании (M $\pm$ SD)
7 лет	$\leq 22,8$	22,8-23,8	23,9-26,3	22,8 $\pm$ 0,4
8 лет	$\leq 23,0$	23,0-24,3	24,4-26,7	22,6 $\pm$ 0,3
9 лет	$\leq 23,3$	23,3-24,4	24,5-27,0	26,2 $\pm$ 0,4
10 лет	$\leq 23,5$	23,5-24,7	24,8-27,3	26,2 $\pm$ 0,3

была короткая средняя длина глазных щелей обоих глаз, соответствующая SD от -1 до -2 или уровню 10-го центиля — или умеренная степень выраженности особенностей строения лица, характерных для ФАС. Таким образом, практически у трети обследованных мальчиков (22 мальчика — 38,6%) были выявлены характерные дисморфологические проявления ФАС, выражающиеся в наличии короткой глазной щели. У остальных мальчиков подобных нарушений не отмечалось.

По результатам измерений средняя длина глазных щелей обоих глаз у девочек: 7 лет — составила 22,8 $\pm$ 0,4 мм, что соответствовало SD  $\leq -2$  или уровню 3-го центиля; 8 лет — составила 22,6 $\pm$ 0,3 мм, что соответствовало уровню SD  $\leq -2$  или уровню 3-го центиля; 9 лет — составила 26,2 $\pm$ 0,4 мм, что соответствовало нормативным значениям; 10 лет — составила 26,2 $\pm$ 0,3 мм, что также соответствовало нормативным значениям (Табл. 5). Вероятнее всего данный показатель является наиболее чувствительным к возрасту обследуемых — чем раньше провести измерения длины глазных щелей, тем больше вероятность определить значимые различия с нормативными значениями, которые к подростковому возрасту могут сглаживаться. Однако данное предположение должно быть подтверждено более подробным исследованием.

В количественном соотношении у 6 девочек (30%) из 20 было выявлено значительное снижение длины глазных щелей обоих глаз, соответствующее SD  $< -2$  или уровню 3-го центиля — или

тяжелая степень выраженности особенностей строения лица, характерных для ФАС. У 4 девочек (20%) из 20 было выявлено снижение длины глазных щелей обоих глаз, соответствующее SD от -1 до -2 или уровню 10-го центиля — или умеренная степень выраженности особенностей строения лица, характерных для ФАС. Таким образом, у половины обследованных девочек (50%) были выявлены характерные дисморфологические проявления ФАС, выражающиеся в наличии короткой глазной щели. У другой половины девочек подобных нарушений не отмечалось.

**Глазная щель:** у 22 детей (16 мальчиков и 6 девочек) (28,6%) было выявлено значительное снижение длины глазной щели, соответствующее SD  $\leq -2$  или уровню 3-го центиля. Этим детям была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «С». У 10 детей (6 мальчиков и 4 девочек) (12,9%) было выявлено снижение длины глазной щели, соответствующее SD от -1 до -2 или уровню 10-го центиля. Им была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «В». У 45 детей (35 мальчиков и 10 девочек) (58,4%) средняя длина глазных щелей обоих глаз соответствовала нормативным значениям. Этим детям была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «А».

**Носогубный желобок:** у 8 детей (6 мальчиков и 2 девочек) (10,4%) было выявлено соответ-



ствие сглаженности носогубного желобка изображению №5, у 24 детей (20 мальчиков и 4 девочек) (31,2%) — соответствие сглаженности носогубного желобка изображению №4. Таким образом у 32 детей (26 мальчиков и 6 девочек) (41,6%) было выявлено соответствие сглаженности носогубного желобка изображениям №4 и №5. Этим детям была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «С». У 21 ребенка (12 мальчиков и 9 девочек) (27,3%) было выявлено соответствие сглаженности носогубного желобка изображению №3. Им была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «В». У 24 детей (19 мальчиков и 5 девочек) (31,2%) было выявлено соответствие сглаженности носогубного желобка изображениям №1 и №2. Этим детям была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «А».

**Верхняя губа:** у 32 детей (24 мальчиков и 8 девочек) (41,6%) было выявлено соответствие толщины и выпуклости красной каймы верхней губы изображениям №4 и №5. Этим детям была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «С». У 24 детей (17 мальчиков и 7 девочек) (31,2%) было выявлено соответствие толщины и выпуклости красной каймы верхней губы изображению №3. Им была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «В». У 21 ребенка (16 мальчиков и 5 девочек) (27,3%) было выявлено соответствие толщины и выпуклости красной каймы верхней губы изображениям №1 и №2. Этим детям была присвоена констатирующая оценка особенностей строения лица, характерных для ФАС, ранга «А».

По результатам критериальной диагностики, после преобразования констатирующих оценок в четырехзначный диагностический код тяжелая степень выраженности особенностей лица, характерных для ФАС, была выявлена у 4 детей (3 мальчиков и 1 девочки) (5,2%) (ранг ССС). Умеренная степень выраженности особенностей лица, характерных для ФАС, была выявлена у 7 детей (5 мальчиков и 2 девочек) (9,1%); у 3 мальчиков выявлены характерные особенности ранга «ССВ», у 2 мальчиков и 2 девочек выявлены характерные особенности ранга «СВС» выявлено не было. Таким образом по результатам критериальной диагностики у 11 детей (8 мальчиков и 3 девочек) (14,3%) из 77 отмечалось соответствие особенностей строения лица диагностическим критериям ФАС.

**Результаты описательной диагностики.** Описательная диагностика включала определение наличия или отсутствия нарушений, а при их наличии — определение степени выраженности других дисморфологических нарушений, сопутствующих ФАС (форма лица, глаз, ушей, ноздрей и губ, кистей рук и других нарушений развития, связанных с внутриутробным воздействием этанола на плод. По ее результатам гипоплазия (недоразви-

тие) средней части лица была выявлена у 18 детей (12 мальчиков и 6 девочек) (23,4%). Недоразвитие верхней челюсти определено у 16 детей (8 мальчиков и 8 девочек) (20,8%). Наличие коротких носовых ходов с вывернутыми наружу ноздрями было у 12 детей (8 мальчиков и 4 девочек) (15,6%). Наличие страбизма (косоглазия) выявлено у 29 детей (37,7%): у 28 детей (22 мальчиков и 6 девочек) страбизм был односторонним, а у одной девочки был определен двусторонний страбизм. Птоз был диагностирован у 7 детей (6 мальчиков и 1 девочки) (9,1%). Эпикантальные складки были выявлены у 18 детей (23,4%): у 9 детей (4 мальчиков и 5 девочек) — односторонние, у 9 детей (7 мальчиков и 2 девочек) — двусторонние. Недоразвитие завитка наружного уха было выявлено у 33 детей (42,9%): у 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек) — одностороннее, у 18 детей (12 мальчиков и 6 девочек) — двустороннее. Камптодактилия была выявлена у 16 детей (10 мальчиков и 6 девочек) (20,8%). Клинодактилия была выявлена у 29 детей (23 мальчиков и 6 девочек) (37,7%). Складки в виде «хоккейной клюшки» были выявлены у 33 детей (42,9%): у 21 ребенка (16 мальчиков и 5 девочек) на одной ладони, у 13 детей (9 мальчиков и 4 девочек) — на обеих ладонях.

По результатам описательной диагностики, все дети имели от 1 до 6 признаков дисморфологических проявлений ФАС или ФАСН. Наиболее часто встречались следующие дисморфологические нарушения: 1) верхняя ладонная складка в виде «хоккейной клюшки» была выявлена у 33 детей из 77 (42,9%); 2) измененная конфигурация ушей в виде «железнодорожной колеи» — у 33 детей (42,9%); 3) короткая глазная щель — у 32 детей (41,6%); 4) сглаженный или плоский губной желобок — у 32 детей (41,6%); 5) тонкая кайма верхней губы — у 32 детей (41,6%); 6) косоглазие — у 29 детей (37,7%); 7) клинодактилия 5-го пальца — у 29 детей (37,7%); 8) гипоплазия средней части лица — у 18 детей (23,4%).

## Обсуждение

Выраженность анатомических и функциональных тератогенных эффектов этанола во время беременности зависят от частотно-количественных характеристик потребления алкоголя и длительности его приема, однако четких корреляций между данными параметрами нет [1, 2]. Тератогенные воздействия в плодном периоде приводят к различным структурным и функциональным отклонениям, в том числе носящим анатомический характер [3]. В связи с чем, крайне важным аспектом проведения клинической диагностики ФАС, включающей критериальную и описательную оценку дисморфологических нарушений, возникших в связи с пренатальным воздействием этанола, является не только оценка частотно-количественных характеристик потребления алкоголя матерью во время беременности, но и учет критических (узловых) периодов эмбриогенеза, таких как имплантация, образование плаценты, начало образования нерв-

ной системы, закладка крупных систем органов и т.д. [3]. Поэтому профилактические мероприятия с женщинами репродуктивного возраста, как планируемыми беременностью в ближайшее время, так и использующими различные методы контрацепции, должны включать информирование женщин о том, что безопасного уровня потребления алкоголя нет, а любое количество этанола начиная с первых недель беременности может нанести вред здоровью ребенка.

Другим немаловажным аспектом эффективно-го внедрения методов оценки дисморфологических нарушений, связанных с пренатальным воздействием этанола, является апробация и валидация методов диагностики, используемых в зарубежных странах и подтвержденных многолетними исследованиями. Так несмотря на активное использование в США и Европе критериальной диагностики дисморфологических нарушений у детей с ФАС и ФАСН, основанной на Четырехзначном диагностическом коде (4-Digit Diagnostic Code), центильных таблицах по оценке длины глазной щели, описанных в Канадском руководстве по диагностике ФАС и рекомендациях отечественных специалистов, отраженных в Федеральном руководстве по детской неврологии, требуется дополнительная валидация данного метода в Российской Федерации. Также критериальная диагностика, хоть и является специфичным инструментом диагностики ФАС, но никоим образом не должна ограничивать внимание клинициста при обнаружении альтернативных или сопутствующих синдромальных, медицинских или психиатрических состояний. С точки зрения общественного здравоохранения, диагностические ошибки приводят неверным диагнозам, а также к неточным оценкам распространенности данного заболевания, препятствуют внедрению и реализации в социальных, образовательных и медицинских организациях мероприятий по профилактике ФАС и ФАСН. Тем не менее большим практическим значением обладает профилактика и ранняя диагностика ФАС и ФАСН в медицинских организациях, оказывающих первичную врачебную медицинскую помощь по профилю «педиатрия» и специализированную медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология». Также дифференци-

альная диагностика необходима для оказания эффективной социальной, психологической и педагогической поддержки на протяжении детского и подросткового возраста детям с ФАС и ФАСН.

### Заключение

В данном исследовании участвовали 77 учащихся образовательных организаций и учреждений социального обеспечения, у которых на этапе первичного скрининга была выявлена задержка физического развития — рост, вес, ИМТ на уровне 10-го центиля и/или ниже, в отношении которых имелись анамнестические данные об употреблении их матерями алкоголя в период беременности. Все 77 детей с задержкой физического развития были направлены на второй диагностический этап для прохождения детальной оценки дисморфологических и когнитивных нарушений. Оценка выраженности дисморфологических нарушений, которые могут сопутствовать ФАС или ФАСН, проводилась по критериальному и описательному направлениям. По результатам критериальной диагностики фенотип лица, характерный для ФАС, был выявлен у 11 детей (8 мальчиков и 3 девочек). По результатам описательной диагностики у всех 77 детей были выявлены от 1 до 6-ти характерных дисморфологических признаков ФАСН различной степени тяжести. Таким образом все дети, принявшие участие во втором этапе исследования, были направлены на следующий завершающий этап, на котором проводилась диагностика структурных и функциональных нарушений центральной нервной системы, включая оценку когнитивного развития. Внедрение данной трехэтапной диагностики позволило апробировать методологию активного выявления случаев морфо-анатомических и когнитивных нарушений, возникших в связи с воздействием алкоголя на плод во время беременности и провести оценку распространенности данных нарушений у детей младшего школьного возраста в одном из административных центров Российской Федерации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

### Литература / References

1. Балашова Т.Н., Исурина Г.Л., Скитневская Л.В., Бард Д., Цветкова Л.А., Волкова Е.Н., Боннер В. Изучение употребления алкоголя беременными и небеременными женщинами в России. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(3):59-68. Balashova TN, Isurina GL, Skitnevskaya LV, Bard D, Tsvetkova LA, Volkova EN, Bonner BL. Alcohol consumption among pregnant and non-pregnant women in Russia: evidence for prevention. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(3):59-68. (In Russ.).
2. Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни: национальное руководство; М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. Bochkov NP, Ginter EK, Puzyrev VP. *Nasledstvennye bolezni: natsional'noe rukovodstvo*; М.: GEHOTAR-Media. 2013. (In Russ.).
3. Гомелл М.Д., Каннингем Т.Л., Эял Ф.Г. Неонатология: в 2 т.; пер. с англ. Под ред. д-ра мед. наук, проф. Д.Н. Дегтярева; М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2015; 864. ул. ISBN 978-5-9963-0510-0 Gomell MD, Kanningam TL, Ehyal FG. *Neonatology: v 2 t.; per. s angl. Pod red. d-ra med. nauk, prof. D.N. Degtyareva*; М.: BINOM. Laboratoriya znaniy. 2015. il. ISBN 978-5-9963-0510-0
4. Горбунова В.Н., Корженевская М.А., Анисимова Л.Е., Карпова Е.В. [и др.]. Генетика в кли-

- нической практике: руководство для врачей; под ред. В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2015. ISBN 978-5-299-00672-8.
- Gorbunova V.N., Korzhenevskaya M.A., Anisimova L.E., Karpova E.V. [i dr.]; *Genetika v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei; pod red. V. N. Gorbunovoi, M. A. Korzhenevskoi. Sankt-Peterburg: SpeTSLit; 2015. ISBN 978-5-299-00672-8. (In Russ.)*.
5. Гузева В.И. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК»; 2016. ISBN 978-5-91894-054-9  
Guzeva V.I. *Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. pod red. VI Guzevoy. M.: ООО «МК». 2016; 656. ISBN 978-5-91894-054-9 (In Russ.)*.
  6. Колпаков Я.В., Ялтонская А.В., Ялтонский В.М., Абросимов И.Н. Методология диагностики фетального алкогольного спектра нарушений у детей младшего школьного возраста в России. *Вопросы наркологии*. 2017; 4-5:153-163.  
Kolpakov YaV, Yaltonskaya AV, Yaltonskii VM, Abrosimov IN. *Methodology of diagnosing fetal alcohol spectrum disorders in children of primary school age in Russia. Voprosy narkologii*. 2017; 4-5:153-163. (In Russ.).
  7. Марьян А.Ю., Малков Ф.С., Аталян А.В. Современные подходы и методы диагностики фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4:146-146.  
Maryanuyan AYu, Malkov FS, Atalyan AV. *Modern approaches and methods for diagnosing fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 4:146-146. (In Russ.).
  8. Международная классификация болезней десятого пересмотра МКБ-10 [ГАРАНТ.РУ]. Гарант; 2020 [обновлено 8 апреля 2020; процитировано 5 мая 2020]. Доступно: <https://base.garant.ru/4100000/>.  
Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei desyatoogo peresmotra MKB-10 [GARANT.RU]. Garant; 2020 [обновлено 8 апреля 2020; процитировано 5 мая 2020]. Доступно: <https://base.garant.ru/4100000/>.
  9. Пальчик А.Б., Легонькова С.В., Софронова Г.И., Федорова Л.А. Токсические поражения нервной системы новорожденных алкоголем; Федеральное руководство по детской неврологии; под редакцией профессора Гузевой В.И. М.: ООО «МК»; 2016; 55-66.  
Pal'chik A.B., Legon'kova S.V., Sofronova G.I., Fedorova L.A. *Toksicheskie porazheniya nervnoi sistemy novorozhdennykh alkogolem; Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. pod red. VI Guzevoy. M.: ООО «МК»; 2016; 55-66. (In Russ.)*.
  10. Ялтонская А.В. Профилактика употребления алкоголя во время беременности и фетального алкогольного спектра нарушений; *Наркология. Национальное руководство; под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016; 849-855.*  
Yaltonskaya A.V. *Profilaktika upotrebleniya alkogolya vo vremya beremennosti i fetal'nogo alkogol'nogo spektra narushenii; Narkologiya. Natsional'noe rukovodstvo; pod red. NN Ivantsa, IP Anokhinoi, MA Vinnikovoii. M.: GEOTAR-Media; 2016; 849-855. (In Russ.)*.
  11. Astley SJ. Canadian palpebral fissure length growth charts reflect a good fit for two school and FASD clinic-based U.S. populations. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011; 18(2):231-241.
  12. Astley SJ. *Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorders: The 4-Digit Diagnostic Code. Third Edition. Seattle, WA: University of Washington; 2004; 114.*
  13. Astley SJ. *FAS Facial Photographic Analysis Software Version 2.1.0. Seattle, WA: University of Washington; 2016; 45.*
  14. Bertrand J, Floyd RL, Weber MK. *Guidelines for Identifying and Referring Persons with Fetal Alcohol Syndrome. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities: Centers for Disease Control and Prevention, 2005; 54(RR11);1-10*
  15. Chudley A., Conry J., Cook J., Looock C., Rosales T., LeBlanc N. *Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. CMAJ. 2005; 172(5):21 DOI:10.1503/cmaj.1040302*
  16. Clarren SK, Chudley AE, Wong L, Friesen J, Brant R. *Normal distribution of palpebral fissure lengths in Canadian school age children. Can J Clin Pharmacol. 2010; 17(1):67-78.*
  17. Cook JL, Green CR, Lilley CM, et al. *Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. CMAJ. 2016; 188(3):191-197. doi: 10.1503/cmaj.141593.*
  18. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, et al. *Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. Lancet 1973; 1(7815):1267-71. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91291-9.*
  19. Thomas IT, Gaitantzis YA, Frias JL. *Palpebral fissure length from 29 weeks gestation to 14 years. J Pediatr. 1987; 111(2):267-268.*
  20. Volpe JJ, Inder T, Darras B, Vries L, Plessis A, Neil J, Perlman J. *Volpe's Neurology of the Newborn, 6th Edition. — Philadelphia: Elsevier, 2017:1240.*
- Поступила 12.08.2020  
Received 12.08.2020  
Принята в печать 23.05.2021  
Accepted 23.05.2021  
Дата публикации 30.07.2021  
Date of publication 30.07.2021