

Ранняя диагностика и тактика ведения пациентов с нарушением формирования пола

СЕЛЯНИНА А. П., КОЗОДАЕВА В. И., САРКИСЯН Е. А., ХОХЛОВА А. П., КОМАРОВА А. А., НИФАТОВА Е. С., ШУМИЛОВ П. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва

Нарушения формирования пола — это врожденные состояния, характеризующиеся несоответствием между хромосомным, гонадным и анатомическим полом. В настоящее время выявлены генетические факторы, влияющие на развитие пола во время дифференцировки гонад, на биосинтез и действие половых гормонов. Частота встречаемости заболевания составляет 1 случай на 4500—5000 новорожденных, по этой причине каждый врач-педиатр столкнется с проблемой ведения новорожденного с атипичными гениталиями. Совершенствование методов пренатальной диагностики, в частности, применение неинвазивного пренатального тестирования, позволяет идентифицировать генетические мутации Y-хромосомы уже на 7 неделе беременности. В данной работе отражена этиологическая структура нарушений формирования пола — генетические мутации, отмечены диагностико-терапевтические особенности ведения пациентов с нарушением формирования пола. **Целью** работы является сбор и обобщение современных научных данных о нарушениях формирования пола с определением основных причин развития, методов диагностики и терапии заболевания в разных странах. **Материалы и методы:** выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме нарушений формирования пола в период с 2016 по 2024 годы. **Результаты:** приведена современная классификация нарушений формирования пола, основные синдромы и заболевания, клинические симптомы, актуальные методы диагностики. Подходы к терапии в разных странах различны, что позволит отечественным специалистам применить наиболее целесообразное лечение.

Ключевые слова: нарушения формирования пола, хромосомные аномалии, генетические нарушения, врожденные пороки развития, аномалии гениталий, заместительная терапия, неинвазивный пренатальный тест, генетические мутации

Early diagnosis and management of patients with gender formation disorders

Selyanina A. P., Kozodaeva V. I., Sarkisyan H. A., Khokhlova A. P., Komarova A. A., Nifatova E. S., Shumilov P. V.

Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Disorders of sex formation are congenital conditions characterized by a mismatch between chromosomal, gonadal and anatomical sex. Currently, genetic factors affecting the development of sex during gonad differentiation, biosynthesis and the action of sex hormones have been identified. The incidence of the disease is 1 case per 4,500—5,000 newborns, for this reason, every pediatrician will face the problem of managing a newborn with atypical genitalia. The improvement of prenatal diagnostic methods, in particular, the use of non-invasive prenatal testing, allows the identification of genetic mutations of the Y chromosome as early as 7 weeks of pregnancy. This work reflects the etiological structure of disorders of sex formation — genetic mutations, diagnostic and therapeutic features of the management of patients with impaired sex formation are noted. **The aim** of the work is to collect and summarize modern scientific data on gender formation disorders with the identification of the main causes of development, methods of diagnosis and therapy of the disease in different countries. **Materials and methods:** the analysis of modern domestic and foreign literature on the topic of gender formation disorders in the period from 2016 to 2024 was carried out. **Results:** the modern classification of disorders of sex formation, the main syndromes and diseases, clinical symptoms, and current diagnostic methods are presented. Approaches to therapy vary from country to country, which will allow domestic specialists to apply the most appropriate treatment.

Keywords: disorders of sex formation, chromosomal abnormalities, genetic disorders, congenital malformations, genital abnormalities, substitution therapy, non-invasive prenatal test, genetic mutations

Для цитирования: Селянина А.П., Козодаева В.И., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Комарова А.А., Нифатова Е.С., Шумилов П.В. Ранняя диагностика и тактика ведения пациентов с нарушением формирования пола. Детские инфекции. 2025; 24(1):43-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-43-50

For citation: Selyanina A. P., Kozodaeva V. I., Sarkisyan H. A., Khokhlova A. P., Komarova A. A., Nifatova E. S., Shumilov P. V. Early diagnosis and management of patients with gender formation disorders. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):43-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-43-50

Информация об авторах:

Селянина Анна Павловна (Selyanina A.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; annaselyanina7@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-6764-0609>

Козодаева Виталия Ильинична (Kozodaeva V.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; vitaliya.kozodaeva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-0204-1365>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Хохлова Анастасия Павловна (Khokhlova A.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; nas.hohlova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

Комарова Анна Анатольевна (Komarova A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; komarova.anna.09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9808-1931>

Нифатова Екатерина Сергеевна (Nifatova E.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; nifatovaekaterinasergeevna@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-8016-8204>

Шумилов Петр Валентинович (Shumilov P.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; peter_shumilov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

Нарушения формирования пола (НФП, по МКБ — Q56. Неопределенность пола и псевдогермафродитизм) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушениями, проявляющимися несоответствием между генетическим, гонадным и анатомическим полом ребенка [1].

Внешние проявления при различных вариантах НФП могут быть схожими, но комплекс обследований не всегда позволяет поставить точный диагноз. Существует вероятность ошибок на ранних этапах диагностики: неверное присвое-

ние паспортного пола и, соответственно, неверная дальнейшая терапевтическая тактика, которая ведет к несогласию повзрослевших пациентов с присвоенным полом, что может стать причиной психических нарушений [1, 2]. Чем раньше установлен нозологический вариант НФП, тем успешнее станут действия, направленные на установление паспортного пола и определение тактики ведения ребенка [2]. Распространенность патологии в России не отличается от мировой и составляет 1 случай на 4500—5000 новорожденных [3].

Актуальность проблемы определяется распространенностью заболевания в популяции, трудностью верификации нозологического варианта и сложностью выбора пола воспитания [2, 4, 5].

Цель: анализ современных научных данных о нарушении формирования пола с определением основных причин развития, методов диагностики и терапии заболевания.

Материалы и методы. Выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме НФП в период с 2016 по 2024 годы. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «нарушение формирования пола», «хромосомные аномалии», «генетические нарушения», «врожденные пороки развития», «аномалии гениталий», «заместительная терапия» с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, научной библиотеки eLibrary.Ru, а также клинического руководства общества медицины матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine).

Этиология. Нарушение дифференцировки гонад может быть вызвано группами причин: хромосомными, гоносомными вариациями числа копий генов и гормональными. Патологии половых хромосом могут быть обусловлены анеуплоидиями или же структурными дефектами. Структурные патологии X- и Y-хромосом прежде всего включают изохромосомы, делеции, дупликации, кольцевые хромосомы и транслокации [3].

Гоносомная группа причин НФП включает численные и/или структурные аномалии половых хромосом или гетерокариотипический (46, XX/46, XY) химеризм. При этом возникает дисбаланс X-сцепленных и Y-сцепленных генов, приводящий к нарушению формирования пола на уровне дифференцировки гонад. Аномалии гоносом могут приводить не только к НФП, но и к задержке физического и умственного развития [3, 6].

Среди гормональных причин НФП наиболее распространена врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) [7].

Основные механизмы нарушений антенатального процесса формирования пола. Физиологически процессы анатомического формирования пола, происходящие на ранних стадиях эмбриогенеза, представлены двумя основными этапами: этап формирования пола, когда под влиянием экспрессии группы генов происходит трансформация первичной бипотенциальной гонады в яичник или яичко, и этап половой дифференцировки, определяющий дальнейшее развитие внутренних и наружных половых органов под влиянием половых гормонов [8].

Начальное формирование мюллеровых и вольфовых протоков, уrogenитального синуса и недифференцированных наружных половых органов идентичны у плодов с 46, XX и 46, XY кариотипами между 3-й и 5-й неделями эмбриогенеза [9]. На 5-й неделе целомические клетки, которым определено стать клетками Мюллера, образуют щель между гонадным и мезонефрическим гребнями, латеральнее вольфовых протоков. Затем эти клетки инвагинируют каудально, пока не достигнут вольфова протока, что требует экспрессии гена *WNT4* [10]. Мюллеровы протоки растут по направлению к уrogenитальному синусу, пересекая протоки Вольфа вентрально, таким образом, в конечном итоге ложась медиально и сливаясь, давая начало маточно-влагалищному каналу по средней линии [11]. Удлинение мюллерова протока регулируется экспрессией гена *WNT9B* [12]. Гонадные гребни, уrogenитальный синус и наружные половые органы являются бипотенциальными: могут развиваться как в женский, так и в мужской фенотип. Внутренние протоки унипотентны: мюлле-

ровы протоки могут давать начало только женским структурам (фаллопиевым трубам, матке и верхней части влагалища), а вольфовы протоки могут дифференцироваться только в мужские структуры (придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки). Дифференцировка гонад в яичники или семенники на 7-й неделе эмбрионального развития зависит от генов: присутствие гена *SRX* на Y-хромосоме нарушает баланс между протестикулярными и проовариальными генами, запуская дифференцировку яичек [8, 13, 14]. Вследствие действия двух отдельных гормонов яичек, антимюллерова гормона (АМГ) и андрогенов, происходит дифференцировка внутренних протоков, уrogenитального синуса и наружных половых органов. АМГ, секретируемый клетками Сертоли, провоцирует регрессию мюллеровых протоков на 8 и 9 неделе внутриутробного развития плода [15]. Андрогены, вырабатываемые клетками Лейдига, индуцируют стабилизацию и дифференцировку вольфовых протоков, а также вирилизацию уrogenитального синуса и наружных половых органов между 8 и 13 неделями внутриутробного развития плода. Эти процессы, происходящие в первом триместре жизни плода, не зависят от гонадотропных гормонов гипофиза плода: базальная экспрессия АМГ определяется набором факторов, а выработка андрогенов регулируется плацентарным хорионическим гонадотропином (ХГЧ) [16]. Инсулиноподобный фактор 3 (ИФР-3), продуцируемый клетками Лейдига, участвует в опущении яичек [17].

При развитии яичника происходит инволюция вольфовых протоков из-за недостаточного местного воздействия тестостерона, и только конечная часть сохраняется в виде протока Гартнера. В отсутствие антимюллерова гормона, гликопротеина, секретируемого клетками Сертоли плода, мюллеровы протоки развиваются в проксимальную часть влагалища, матки и фаллопиевых труб. Несросшиеся головные отделы мюллеровых протоков образуют фаллопиевы трубы, тогда как хвостовые концы срастаются, образуя мочеочниково-влагалищный канал [1]. Соединение сросшихся хвостовых концов мюллеровых протоков и мочеполового синуса образует влагалище. Таким образом, проксимальные две трети влагалища имеют происхождение от мюллерова протока, а дистальная треть — от мочеполового синуса. При отсутствии повышенного уровня циркулирующих андрогенов не происходит слияния лабиально-мошоночных складок и увеличения клиторально-фаллической структуры [8, 18].

Основной гормональный механизм НФП представлен врожденной гиперплазией надпочечников. Это заболевание относится к группе аутосомно-рецессивных заболеваний, приводящих к гормональному дисбалансу, вызванному дефицитом ферментов стероидогенеза в надпочечниках. Наиболее распространенный тип врожденной гиперплазии надпочечников обусловлен дефицитом стероидной 21-гидроксилазы (21-ОН). Её недостаточность ведет к избытку адренокортикотропного гормона (по механизму обратной отрицательной связи), стимулирующего корковый слой надпочечников, что приводит к его гиперплазии. При этом, из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы [7, 19].

Классификация и основные клинические проявления нарушений формирования пола. Среди нарушений формирования пола выделяют четыре группы на основании кариотипа и степени андрогенизации. В первую группу во-

шли нарушения дифференцировки гонад и хромосомные нарушения; во вторую — нормальный кариотип 46, XY в сочетании с недостаточной андрогенизацией; в третью — нормальный кариотип 46, XX с андрогенизацией; в четвертую группу включены синдромы, ассоциированные с НФП (табл. 1). При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать помимо заболеваний из трех ранее известных групп возможность комбинации нарушений формирования пола с другими синдромальными патологиями, отнесенными к четвертой группе — синдромы, ассоциированные с НФП [1, 8, 20–24].

Аntenатальная диагностика нарушений формирования пола. Antenатальная диагностика включает в себя оценку принадлежности матери и плода к группе риска по развитию НФП. Факторами риска выступают: близкородственные браки, прием лекарственных препаратов матерью

во время беременности (противосудорожные, гормональные препараты), вирилизация матери, плацентарная недостаточность, присутствие в семейном анамнезе таких заболеваний как ВГН, гипоспадия, крипторхизм, бесплодие [1, 25–30].

Дифференцировка гонад в яичники или семенники происходит на 7-й неделе эмбрионального развития и зависит от генов: присутствие гена *SRY* на Y-хромосоме нарушает баланс между протестикулярными и проовариальными генами, запуская дифференцировку яичек. Проведение неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ, Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT) путем бесклеточного анализа ДНК материнской крови позволяет идентифицировать последовательность Y-хромосомы, содержащую ген *SRY* в крови матери уже на 7 неделе беременности [8, 13, 14, 31].

Таблица 1. Классификация и основные клинические характеристики нарушений формирования пола [1, 8, 20–24]
Table 1. Classification and main clinical characteristics of disorders of sex development [1, 8, 20–24]

Заболевание	Нарушение	Генитальные аномалии	Другие клинические проявления
Нарушения дифференцировки гонад и хромосомные нарушения			
Синдром Клайнфельтера	47, XXУ	Односторонний или двусторонний крипторхизм, гипоплазия яичек, микропенис	Высокий рост, психические нарушения
Синдром Шерешевского-Тернера	45, X	Яичники в виде фиброзных тяжей без фолликулов, гипоплазия матки; мошонкообразные половые губы, малые половые губы и клитор недоразвиты; ИЛИ гипоплазия яичек, двусторонний крипторхизм.	Низкорослость, кожные складки на шее, щитообразная грудная клетка, вальгусная деформация локтевого сустава, гипоплазия ногтевых пластин, врожденные пороки сердца.
Трисомия по X-хромосоме	47, XXX	Дисгенезия яичников и матки.	Высокий рост, психические нарушения.
Синдром Якобса	47, XYУ	Крипторхизм, аномальное строение влагалища.	Высокий рост, умеренная задержка физического и психического развития.
Полная/неполная дисгенезия гонад	<i>SRY</i> , <i>SOX9</i> , <i>NR5A1</i> , <i>WT1</i> , <i>DHH</i> и др.	Гениталии имеют смешанное строение, наружные варьируют от гипертрофии клитора до одностороннего крипторхизма.	Низкорослость, дисморфия лица, кожные складки на шее, низкая линия роста волос.
Овотестикулярный синдром	Гonosомный мозаицизм 46,XX/46,XY.	Двуполые гонады, строение наружных половых органов зависит от гормональной активности яичников.	—
46, XY с недостаточной андрогенизацией			
Тестикулярная регрессия	Гonosомный мозаицизм, чаще по хромосоме Y	Внутренние гениталии имеют смешанное строение. Наружные — различной степени маскулинизации. Фенотип — женский.	Аномалии развития позвоночника, сердца, костей черепа.
Дефект ферментов синтеза тестостерона			
Липоидная врожденная гиперплазия надпочечников	<i>StAR</i>	Внутренние гениталии — по мужскому типу, рудиментарны. Наружные — по женскому типу, влагалище оканчивается слепом.	Синдром потери соли с первых часов жизни.
Дефицит 3-β-гидроксистероид дегидрогеназы	<i>HSD3B2</i>	Внутренние гениталии — по мужскому типу, рудиментарны; наружные — расщепленная мошонка, промежуточная гипоспадия.	Синдром потери соли с первых часов, дней жизни.
Дефицит 17α-гидроксилазы	<i>CYP17A1</i>	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу, рудиментарны; фенотип женский с различной степенью вирилизации от спаек половых губ до промежуточной гипоспадии.	Артериальная гипертензия, гипокалиемия.

Продолжение таблицы 1.

Заболевание	Нарушение	Генитальные аномалии	Другие клинические проявления
Дефицит 17,20-лиазы	CYP17A1	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу, рудиментарны; фенотип наружных половых органов может варьировать от женского до мужского с микропенисом, расщепленной мошонкой и промежностной гипоспадией.	—
Дефицит 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы	HSD17B3	Внутренние гениталии — по мужскому типу; наружные — по женскому типу. Может диагностироваться гипертрофия клитора и сращение губно-мошоночных складок.	—
Дефект метаболизма тестостерона			
Дефицит 5α-редуктазы 2	SRD5A2	Внутренние половые органы — по мужскому типу. Ткань предстательной железы отсутствует; наружные гениталии по женскому типу, слепо заканчивающееся влагалище, клиторомегалия.	—
46, XX с андрогенизацией			
Дисгенезия яичников	Гоносомный мозаицизм 45,X/46,XX, мутации генов SF1, FSHR.	Наличие тяжевидных гонад при нормальном развитии наружных половых органов по женскому типу.	Аменорея, первичное бесплодие, гипергонадотропный гипогонадизм.
Избыточный синтез андрогенов			
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21A2	Внутренние гениталии — по женскому типу; наружные — варьируют от нормального женского до нормального мужского.	—
Дефицит 11-β-гидроксилазы	CYP11B1	Внутренние гениталии — по женскому типу; наружные — варьируют от нормального женского до нормального мужского.	—
3-β-гидроксистероиддегидрогеназы	HSD3B2	Внутренние гениталии — по женскому типу; наружные — варьируют от нормального женского до нормального мужского.	—
Дефицит плацентарных ароматаз			
Дефицит плацентарных ароматаз	CYP19A1	Внутренние гениталии развиты по женскому типу; наружные — вирилизация	—
Синдромы, ассоциированные с НФП			
Синдром CHARGE МКБ-10: Q87.8 OMIM: 214800	CHD7	Гипоплазия гениталий (у девочек — гипоплазия половых губ, у мальчиков — крипторхизм, микропенис).	Пороки сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития, аномалии развития органов слуха, реже гипопитуитаризм
Синдром Фрейзера МКБ-10: Q87.0 OMIM: 136680	FRAS1, FREM2, GRIP1	У девочек — аномалии половых губ, аплазия матки и влагалища, гипертрофия клитора; у мальчиков — гипоспадия, крипторхизм.	Хроническая почечная недостаточность
Синдром Аарскога-Скотта МКБ-10: Q87.1 OMIM: 305400	FGD1	У мальчиков — шелевидная мошонка, крипторхизм.	Гипертелоризм, широкая переносица, развернутые кпереди ноздри, низко расположенные ушные раковины, клинодактилия V пальцев рук.
Синдром Корнелии де Ланге МКБ-10 — Q87.1 OMIM: 122470	NIPBL SMC1A SMC3 RAD21 HDAC8	У мальчиков — крипторхизм, гипоспадия, микропенис	Олигофрения, микроцефалия, гирсутизм, развернутые кпереди ноздри, дефекты развития конечностей

Окончание таблицы 1.

Заболевание	Нарушение	Генитальные аномалии	Другие клинические проявления
Синдром WAGR МКБ-10: C64 OMIM: 612469	<i>PAX6</i> и <i>WT1</i>	У девочек — гипоплазия матки и яичников, у мальчиков — крипторхизм, гипоспадия	Нефробластома, умственная отсталость
Синдром Робинова МКБ 10 — Q87.1 OMIM: 268310	<i>ROR2</i> , <i>WNT5A</i> , <i>DVL1</i>	У девочек — гипоплазия половых губ и клитора, у мальчиков — микропенис.	«Лицо плода», задержка роста.
Синдром Смита—Лемли—Опица МКБ 10 — Q87.1 OMIM: 270400	<i>DHCR7</i>	У девочек — гипертрофия клитора, у мальчиков — гипоспадия, крипторхизм.	Микроцефалия, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, птоз, синдактилия II—III пальцев стоп, задержка роста, умственная отсталость.

При недоступности НИПТ анализ кариотипа может быть выполнен с помощью биопсии ворсин хориона или клеток амниотической жидкости, полученных с 9—11 и с 15—20 недели беременности соответственно. Недостатками этих тестов по сравнению с НИПТ является то, что они проводятся на более поздних сроках беременности и связаны с повышенным риском выкидыша (от 0,5% до 3%) [32].

Постнатальная диагностика нарушений формирования пола. Для решения проблем постнатальной диагностики НФП, необходимо обеспечить разработку клинических рекомендаций по данной патологии [32—33].

Клиническая оценка должна начинаться с осмотра и пальпации гениталий для определения степени аномалии. Возможно использование шкалы для оценки наружных гени-

талий (External genitalia score, EGS, 2020), которая разработана в 2020 году Европейским сотрудничеством в области науки и технологии для выявления пациентов с НФП [34]. Шкала представляет собой модифицированный индекс маскулинизации наружных гениталий по шкале EMS (Шкала степени маскулинизации наружных половых органов (External Masculinization Score, 2000) [35, 36].

Биохимические тесты первой линии включают измерение 17-гидроксипрогестерона, электролитов крови, определение уровня АМГ и гонадотропинов, а также цитогенетическое исследование и УЗИ брюшной полости. Следующим этапом оценки следует изучение специфических генов, участвующих в развитии гонад с помощью методов молекулярного исследования, включая секвенирование по Сэнгеру

Таблица 2. Подходы к терапии нарушения формирования пола в разных странах [1, 8, 20, 24, 41—44]

Table 2. Approaches to therapy of disorders of sex development in the world [1, 8, 20, 24, 41—44]

Страна	Тактика лечения
Россия	Консервативная: выбор пола как можно быстрее, родителями совместно с командой многопрофильных специалистов. Для мальчиков: начало терапии с 14 лет, в некоторых случаях с 12—13 лет (паспортный возраст), обязательно достижение костного возраста в 12 лет. Препарат выбора — смеси эфиров тестостерона (off-label). Стартовая доза — 50—75 мг/мес, с постепенным повышением дозы на 50 мг каждые 6—8 месяцев. После достижения дозировки 250 мг/мес, возможно использование пролонгированных форм тестостерона с инъекцией 1 раз в 3—4 мес. При поздней постановке диагноза/ при наличии выраженной диспропорциональности возможна инициация пубертата с высоких доз: 125—250 мг/3 нед. Для девочек: начало терапии с 11—12 лет. Препарат выбора — эстрадиол (синтетический) в форме трансдермальных пластырей. Стартовая доза для трансдермальных пластырей 0,25—0,5 мг/сут, для пероральных препаратов 0,5 мг/сут. Рекомендуются увеличение дозы эстрадиола в 2 раза каждые 6—8 месяцев до достижения взрослой заместительной дозы. Заместительные дозы при использовании трансдермальных препаратов 1—2 мг/сут, пероральных препаратов 1—4 мг/сут. После достижения удовлетворительной эстрогенизации с целью предотвращения гиперплазии эндометрия, установления регулярного менструального цикла рекомендуется использовать препараты микрогенизированного прогестерона с 10—14 по 20—24 день 28-дневного цикла. Хирургическая тактика ранняя: коррекция крипторхизма, удаление гонад вследствие риска малигнизации.
США	Консервативная: выбор пола — пациентом совместно с многопрофильной командой специалистов. Выжидательная тактика до начала пубертата. Для мальчиков: Начало терапии с 10—12 лет. Предпочтительно начинать с инъекций короткодействующих эфиров тестостерона (возможно использование тестостерона ундеканата или трансдермальных систем). Стартовая доза 25—50 мг/мес с повышением дозы на 50 мг каждые 6—12 мес. После достижения дозы 150 мг/мес можно уменьшить интервалы между введениями инъекций до 2 нед. Взрослая доза — 200—250 мг/2 нед (для короткодействующих эфиров тестостерона) ИЛИ 1000 мг/10 недель (для пролонгированных форм тестостерона) ИЛИ 5—10 мг/сутки для трансдермальных препаратов тестостерона (гели, патчи), применяемых местно для индуцирования вторичных мужских половых признаков. Для девочек: начало терапии — с 9—11 лет. Препарат выбора — 17-бета-эстрадиол в форме трансдермальных пластырей или гелей (обход пресистемного метаболизма и удобство дозирования: разрезать пластырь или нанести небольшое количество геля проще, чем делить таблетку). Начальная доза для перорального введения — 5 мкг/кг/сутки. Каждые 6—12 месяцев: увеличение дозы до 10 мкг/кг/сут, затем до 15 мкг/кг/сут, затем до 20 мкг/кг/сут, до достижения взрослой дозы 1—2 мг/сут. Хирургическая: отсроченная тактика.

Окончание таблицы 2.

Страна	Тактика лечения
Испания	Выбор пола семьей вместе с командой специалистов, для каждого заболевания есть предпочтительный паспортный пол (указания носят рекомендательный характер). Консервативная: при надпочечниковой недостаточности — незамедлительная терапия гидрокортизоном. В случае замещения только половых гормонов нет определенного возраста начала терапии, предпочтительно в пубертатном возрасте по костному возрасту: для девочек — 11 лет, для мальчиков — 12 лет. Для пациентов мужского пола: предпочтительно начинать с низкодозовых инъекций короткодействующих эфиров тестостерона (возможно использование тестостерона ундеканата или трансдермальных систем). Числовые значения не обозначены и находятся в процессе обсуждения, рекомендовано опираться на свежие мета-анализы. Для пациентов женского пола: трансдермальные препараты эстрадиола — препараты выбора. При выборе перорального приема следует начинать с низких доз 0,1 мг/сутки, при нанесении на кожу пластырей — с доз 0,05–0,07 мкг/сутки. Дозу эстрадиола медленно увеличивают в течение 12–24 месяцев, после чего добавляют циклический гестаген (или после менархе). Хирургическая тактика — по принципу минимального вмешательства.
Австралия	Консервативная: применяется терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, для временного продления сроков принятия решения пациентом и его семьей в тех случаях, когда выработка эндогенных гормонов не соответствует половой идентичности и возрасту. Для индукции мужского полового развития начинают с введения небольших доз тестостерона (например, эфиров тестостерона или энантата тестостерона) в дозе 50 мг внутримышечно каждый месяц с 12–13 лет. Каждые 6 месяцев дозу увеличивают на 25–50 мг до достижения взрослой ежемесячной поддерживающей дозы 250 мг. В качестве поддерживающей терапии могут использоваться инъекции тестостерона длительного действия (12–14 месяцев). Для индукции женского полового развития замещение эстрадиола предпочтительно начинать с 11 лет и постепенно увеличивать дозировку каждые несколько месяцев до взрослой дозы 2 мкг в день. После достижения взрослой дозы возможен переход на комбинированные препараты. В качестве альтернативы можно использовать применение трансдермального эстрадиола путем разрезания эстрогенового пластыря до соответствующего размера, обеспечивая дозу 0,05–0,07 мкг/кг. Прогестерон добавляется только при наличии матки. Хирургическая: обязательно удаление дисгенетичных гонад с целью предотвращения малигнизации, но после завершения полового развития. Возможны пластические оперативные вмешательства для коррекции наружных половых органов, грудных и молочных желез, но после завершения полового развития.
Бразилия	Консервативная: подбор препаратов начинают в пубертатном периоде, после определения паспортного пола самим пациентом. До этого — терапия гонадотропин-рилизинг-гормоном (для продления времени на решение). Для пациентов женского пола: предпочтительны препараты 17-бета-эстрадиола в форме трансдермальных систем (пластыри, гели) для минимизации побочных эффектов и повышения биодоступности. Для пациентов с имеющейся маткой к препаратам эстрадиола добавляются препараты прогестерона для индуцирования менструального цикла: медроксипрогестерона ацетат, микронизированный прогестерон. Для пациентов мужского пола: внутримышечные инъекции, пероральный или трансдермальный тестостерон, топический дигидротестостерон для пациентов с нечувствительностью к андрогенам. Дозировки идентичны принятым в США. Хирургическая тактика отсроченная, по принципу невмешательства. Операции допустимы в случае удаления гонад (риск малигнизации) или в случае, если патология нарушает работу мочевыводящей системы.

[37]. Однако многие гены, вызывающие НФП, еще не идентифицированы [38].

Терапия. Основной сложностью является присвоение пола. В разных странах разные подходы к терапии, которые зависят от исторического контекста проблемы [24, 39, 40]. Однако целью данной работы является сравнение терапевтической и хирургической тактики лечения. В таблице 2 рассмотрены подходы к терапии в разных странах: России, Соединенных Штатах Америки, Испании, Бразилии и Австралии.

Исходя из данных, во всех странах идентична хирургическая тактика, однако различается срок начала гормональной терапии как по костному возрасту, так и по предполагаемому возрасту начала пубертата. Во всех вышеуказанных странах специалисты едины во мнениях касательно препаратов первой линии: для тестостерона — смесь эфиров тестостерона, для эстрадиола — 17-бета-эстрадиол. Отличаются формы и терапевтические дозы препаратов первой линии. Основное различие заложено в выборе паспортного пола: в Европе, США, Испании и Бразилии сроки выбора индивидуальны, но пациент имеет юридическую возможность определить свой пол заново в пубертате или после совершеннолетия, в то время как в России паспортный пол должен быть определен как можно скорее родителями совмест-

но с многопрофильной командой специалистов и последующие возможности к смене после определения пола [1, 8, 20, 24, 41–45].

Заключение

В настоящее время выделяют четыре группы нарушений формирования пола: нарушения дифференцировки гонад и хромосомные нарушения; нормальный кариотип 46, XY в сочетании с недостаточной андрогенизацией; нормальный кариотип 46, XX с андрогенизацией; в четвертую группу включены синдромы, ассоциированные с НФП. Основа успешного лечения — ранняя диагностика (анте- и пренатальная), время начала терапии различается в вышеуказанных странах. Выбор тактики лечения зависит от желания самого пациента и его родителей. Для гормональной заместительной терапии препаратами выбора для индукции развития по мужскому и женскому типу являются смесь эфиров тестостерона и препараты 17-бета-эстрадиола соответственно. В настоящее время применение хирургического лечения, особенно необратимых манипуляций, максимально откладывается. Исключения составляют дисгенетичные гонады с риском малигнизации и нарушения, препятствующие нормальному функционированию мочеполовой системы.

Список литературы:

1. Проект клинических рекомендаций по ведению и терапии новорожденных с нарушением полового развития. 2016.
2. Никитина И.Л., Е.К. Кудряшова, А.М. Тодиева и др. К вопросу о своевременной диагностике нарушений формирования пола. *Лечащий врач*. 2020; 3:17–21. DOI 10.26295/OS.2020.83.45.002.
3. Опарина Н.В., Райгородская Н.Ю., Латышев О.Ю. и др. Тканевой гоносомный мозаицизм у пациентов с нарушением формирования пола, связанным с аномалиями дифференцировки гонад. *Генетика*. 2021. 57(11):306–1317. DOI: 10.31857/S0016675821110102.
4. Лиссауэр Т., А.А. Фанарофф, Л. Майалл, Дж. Фанарофф; пер. под ред. И.И. Рюмина. *Наглядная неонатология*. ГЭОТАР-Медиа, 2019:304.
5. Володин Н.Н., Д.Н. Дегтярев и др. *Неонатология: национальное руководство*: в 2 т. Том 2. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023:752. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752
6. Gardner, R.J.M. and Amor, D.J. *Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 5th Edition, Oxford University Press, Oxford. 2018. DOI: 10.1093/med/9780199329007.001.0001.
7. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И. и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 345–382. DOI: 10.14341/omet12787
8. Christine A. Gleason *Avery's Diseases of the Newborn*, 11th Edition. Elsevier Copyright. 2024:1215-1237.
9. De Mello Santos T, Hinton BT. We, the developing rete testis, efferent ducts, and Wolffian duct, all hereby agree that we need to connect. *Andrology*. 2019 Sep; 7(5):581–587. DOI: 10.1111/andr.12631.
10. Ferrari MTM, Silva ESDN, Nishi MY, Batista RL, Mendonça BB, Domenice S. Testicular differentiation in 46,XX DSD: an overview of genetic causes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 24; 15:1385901. DOI: 10.3389/fendo.2024.1385901.
11. Jia S, Zhao F. Single-cell transcriptomic profiling of the neonatal oviduct and uterus reveals new insights into upper Müllerian duct regionalization. *FASEB J*. 2024 May 15; 38(9):e23632. DOI: 10.1096/fj.202400303R.
12. Herlin MK. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: advancements and implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 18; 15:1368990. DOI: 10.3389/fendo.2024.1368990.
13. Baetens D, Verdin H, De Baere E, Cools M. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun; 33(3):101271. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.005.
14. Mäkelä JA, Koskeniemi JJ, Virtanen HE, Toppa J. Testis Development. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1; 40(4):857–905. DOI: 10.1210/er.2018-00140.
15. Rey RA. Clinical tools in the diagnosis of disorders of sex development: a switch from the hormonal to the genetics laboratory? *Adv Lab Med*. 2021 Nov 3; 2(4):463–467. DOI: 10.1515/almed-2021-0072.
16. Josso N, Rey RA. What Does AMH Tell Us in Pediatric Disorders of Sex Development? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 8; 11:619. DOI: 10.3389/fendo.2020.00619.
17. Harrison SM, Bush NC, Wang Y, Mucher ZR, Lorenzo AJ, Grimsby GM et al. Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) Serum Concentration During Human Male Fetal Life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Sep 4; 10:596. DOI: 10.3389/fendo.2019.00596
18. Grinspon RP, Bergadá I, Rey RA. Male Hypogonadism and Disorders of Sex Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 15; 11:211. DOI: 10.3389/fendo.2020.00211.
19. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023 Jan 21; 401(10372):227–244. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 1112.
21. McElreavey K, Bashamboo A. Monogenic Forms of DSD: An Update. *Horm Res Paediatr*. 2023; 96(2):144–168. DOI: 10.1159/000521381
22. Van den Bergen JA, Robeyska G, Eggers S, Riedl S, Grover SR, Bergman PB et al. Analysis of variants in GATA4 and FOG2/ZFPM2 demonstrates benign contribution to 46,XY disorders of sex development. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Mar; 8(3):e1095. DOI: 10.1002/mgg3.1095.
23. Mazen I, Mekawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, Abdel-Hamid M et al. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A*. 2021 Jun; 185(6):1666–1677. DOI: 10.1002/ajmg.a.62129
24. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD) [Management guidelines for disorders / different sex

References:

1. Draft clinical guidelines for the management and treatment of newborns with disorders of sexual development. 2016. (in Russ.)
2. Nikitina I.L., E.K. Kudryashova, A.M. Todieva et al. On the issue of timely diagnosis of gender formation disorders. *Attending Physician*. 2020; 3:17–21. DOI 10.26295/OS.2020.83.45.002. (in Russ.)
3. Oparina N.V., N.Yu. Raigorodskaya, O.Yu. Latyshev et al. Tissue gonosomal mosaicism in patients with disorders of sex formation associated with anomalies of gonadal differentiation. *Genetics*. 2021. 57(11):1306–1317. DOI: 10.31857/S0016675821110102 (in Russ.)
4. Lissauer T., A.A. Fanaroff, L. Mayall, J. Fanaroff; translated by I.I. Ryumina. *Visual Neonatology*. M.: GEOTAR-Media, 2019:304. (in Russ.)
5. Volodin N.N., D.N. Degtyarev et al. *Neonatology: National guidelines: in 2 vols. Vol.2. 2nd ed., reprint. and additional*. Moscow: GEOTAR-Media, 2023:752. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NGC-2023-1-752 (in Russ.)
6. Gardner, R.J.M. and Amor, D.J. *Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 5th Edition, Oxford University Press, Oxford. 2018. DOI: 10.1093/med/9780199329007.001.0001.
7. Mokrysheva N.G., Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(3):345–382. DOI: 10.14341/omet12787. (in Russ.)
8. Christine A. Gleason *Avery's Diseases of the Newborn*, 11th Edition. Elsevier Copyright. 2024:1215-1237.
9. De Mello Santos T, Hinton BT. We, the developing rete testis, efferent ducts, and Wolffian duct, all hereby agree that we need to connect. *Andrology*. 2019 Sep; 7(5):581–587. DOI: 10.1111/andr.12631.
10. Ferrari MTM, Silva ESDN, Nishi MY, Batista RL, Mendonça BB, Domenice S. Testicular differentiation in 46,XX DSD: an overview of genetic causes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 24; 15:1385901. DOI: 10.3389/fendo.2024.1385901.
11. Jia S, Zhao F. Single-cell transcriptomic profiling of the neonatal oviduct and uterus reveals new insights into upper Müllerian duct regionalization. *FASEB J*. 2024 May 15; 38(9):e23632. DOI: 10.1096/fj.202400303R.
12. Herlin MK. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: advancements and implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 18; 15:1368990. DOI: 10.3389/fendo.2024.1368990.
13. Baetens D, Verdin H, De Baere E, Cools M. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun; 33(3):101271. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.005.
14. Mäkelä JA, Koskeniemi JJ, Virtanen HE, Toppa J. Testis Development. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1; 40(4):857–905. DOI: 10.1210/er.2018-00140.
15. Rey RA. Clinical tools in the diagnosis of disorders of sex development: a switch from the hormonal to the genetics laboratory? *Adv Lab Med*. 2021 Nov 3; 2(4):463–467. DOI: 10.1515/almed-2021-0072.
16. Josso N, Rey RA. What Does AMH Tell Us in Pediatric Disorders of Sex Development? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 8; 11:619. DOI: 10.3389/fendo.2020.00619.
17. Harrison SM, Bush NC, Wang Y, Mucher ZR, Lorenzo AJ, Grimsby GM et al. Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) Serum Concentration During Human Male Fetal Life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Sep 4; 10:596. DOI: 10.3389/fendo.2019.00596
18. Grinspon RP, Bergadá I, Rey RA. Male Hypogonadism and Disorders of Sex Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 15; 11:211. DOI: 10.3389/fendo.2020.00211.
19. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023 Jan 21; 401(10372):227–244. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
20. Dedov I.I., G.A. Melnichenko. *Endocrinology: national guidelines*. 2nd ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2021:1112. (in Russ.)
21. McElreavey K, Bashamboo A. Monogenic Forms of DSD: An Update. *Horm Res Paediatr*. 2023; 96(2):144–168. DOI: 10.1159/000521381
22. Van den Bergen JA, Robeyska G, Eggers S, Riedl S, Grover SR, Bergman PB et al. Analysis of variants in GATA4 and FOG2/ZFPM2 demonstrates benign contribution to 46,XY disorders of sex development. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Mar; 8(3):e1095. DOI: 10.1002/mgg3.1095.
23. Mazen I, Mekawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, Abdel-Hamid M et al. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A*. 2021 Jun; 185(6):1666–1677. DOI: 10.1002/ajmg.a.62129
24. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD) [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Nov; 89(5):315.e1–315.e19. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.06.009.

- development (DSD)]. *An Pediatr* (Engl Ed). 2018 Nov; 89(5):315.e1–315.e19. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.06.009.
25. Liang Y, Wu H, He X, He X. Case Report: Aarskog-scott syndrome caused by FGD1 gene variation: A family study. *Front Genet*. 2022 Aug 16; 13:932073. DOI: 10.3389/fgene.2022.932073.
 26. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018 Oct; 19(10):649–666. DOI: 10.1038/s41576-018-0031-0.
 27. Smith CM, Guinon K, Bachir S, Tise CG. Fetal phenotype and diagnosis of autosomal dominant Robinow syndrome due to novel DVL1 variant. *Prenat Diagn*. 2024 Jul 9. DOI: 10.1002/pd.6632.
 28. Sanghera AS, Zeppieri M. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
 29. Becker D, Wain LM, Chong YH, et al. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty — A case series. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29:173–7. DOI:10.1515/jpem-2015-0175.
 30. Simpson H, Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. *Med* (United Kingdom) 2021; 49:507–11. DOI:10.1016/j.jmpmed.2021.05.012.
 31. Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, Di Sante S, Gravina GL, Mollaioli D et al. Is Testosterone a Food for the Brain? *Sex Med Rev*. 2016 Jan; 4(1):15–25. DOI: 10.1016/j.sxmr.2015.10.007.
 32. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al.; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Jul; 14(7):415–429. DOI: 10.1038/s41574-018-0010-8.
 33. Profeta G, Micangeli G, Tarani F, Paparella R, Ferraguti G, Spaziani M et al. Sexual Developmental Disorders in Pediatrics. *Clin Ter*. 2022 Sep-Oct; 173(5):475–488. DOI: 10.7417/CT.2022.2466.
 34. Van Der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105. DOI:10.1210/clinem/dgz142.
 35. Саприна Т.В., М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Е.В. Горбатенко; Неонатальная эндокринология. Аспекты клиники, диагностики, лечения: учебное пособие. Под ред. Т.В. Саприной. 2-е изд., перераб. и доп. Томск: Изд-во СибГМУ, 2024:236.
 36. Lee PA, Fuqua JS, Houk CP, Kogan BA, Mazur T, Caldamone A. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part I. *J Pediatr Urol*. 2020 Apr; 16(2):230–237. DOI: 10.1016/j.jpurol.2020.02.013.
 37. GarcíaAcero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol*. 2020 Jan; 13(4):169–178. DOI: 10.1159/000499274.
 38. Yankulov K (2015) Book review: Epigenetics (second edition, eds. Allis, Carparros, Jenuwein, Reinberg). *Front. Genet*. 6:315. DOI: 10.3389/fgene.2015.00315.
 39. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov; 39(11):1207–1224. DOI: 10.1007/s40618-016-0482-0.
 40. Адамьян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Матевосян Т.А., Бадахова А.Б., Соколов А.Д. Реализация репродуктивной функции у пациенток с нарушением формирования пола (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2022; 28(2):3339. DOI: 10.17116/repro2022280213
 41. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1; 40(6):1547–1572. DOI: 10.1210/er.2019-00049.
 42. Vora KA, Srinivasan S. A guide to differences/disorders of sex development/intersex in children and adolescents. *Aust J Gen Pract*. 2020 Jul; 49(7):417–422. DOI: 10.31128/AJGP-03-20-5266.
 43. Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development — With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun; 33(3):101297. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101297.
 44. Hemesath TP, de Paula LCP, Carvalho CG, Leite JCL, Guaragna-Filho G, Costa EC. Controversies on Timing of Sex Assignment and Surgery in Individuals With Disorders of Sex Development: A Perspective. *Front Pediatr*. 2019 Jan 10; 6:419. DOI: 10.3389/fped.2018.00419.
 45. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 1:253-66.
 25. Liang Y, Wu H, He X, He X. Case Report: Aarskog-scott syndrome caused by FGD1 gene variation: A family study. *Front Genet*. 2022 Aug 16; 13:932073. DOI: 10.3389/fgene.2022.932073.
 26. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018 Oct; 19(10):649–666. DOI: 10.1038/s41576-018-0031-0.
 27. Smith CM, Guinon K, Bachir S, Tise CG. Fetal phenotype and diagnosis of autosomal dominant Robinow syndrome due to novel DVL1 variant. *Prenat Diagn*. 2024 Jul 9. DOI: 10.1002/pd.6632.
 28. Sanghera AS, Zeppieri M. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
 29. Becker D, Wain LM, Chong YH, et al. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty — A case series. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29:173–7. DOI:10.1515/jpem-2015-0175.
 30. Simpson H, Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. *Med* (United Kingdom) 2021; 49:507–11. DOI:10.1016/j.jmpmed.2021.05.012.
 31. Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, Di Sante S, Gravina GL, Mollaioli D et al. Is Testosterone a Food for the Brain? *Sex Med Rev*. 2016 Jan; 4(1):15–25. DOI: 10.1016/j.sxmr.2015.10.007.
 32. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al.; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Jul; 14(7):415–429. DOI: 10.1038/s41574-018-0010-8.
 33. Profeta G, Micangeli G, Tarani F, Paparella R, Ferraguti G, Spaziani M et al. Sexual Developmental Disorders in Pediatrics. *Clin Ter*. 2022 Sep-Oct; 173(5):475–488. DOI: 10.7417/CT.2022.2466.
 34. Van Der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105. DOI:10.1210/clinem/dgz142.
 35. Саприна Т.В., М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Е.В. Горбатенко; edited by T.V. Sapirino. Neonatal endocrinology. Aspects of clinic, diagnosis, treatment: textbook 2nd ed., reprint. and add. Tomsk: Publishing House of SibSMU, 2024:236. (in Russ.)
 36. Lee PA, Fuqua JS, Houk CP, Kogan BA, Mazur T, Caldamone A. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part I. *J Pediatr Urol*. 2020 Apr; 16(2):230–237. DOI: 10.1016/j.jpurol.2020.02.013.
 37. GarcíaAcero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol*. 2020 Jan; 13(4):169–178. DOI: 10.1159/000499274.
 38. Yankulov K (2015) Book review: Epigenetics (second edition, eds. Allis, Carparros, Jenuwein, Reinberg). *Front. Genet*. 6:315. DOI: 10.3389/fgene.2015.00315.
 39. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov; 39(11):1207–1224. DOI: 10.1007/s40618-016-0482-0.
 40. Adamyan L.V., Sibirskaya EV, Pivazyan LG, Matevosyan TA, Badakhova AB, Sokolov AD. Reproductive function in patients with disorders of sex development (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022; 28(2):3339. DOI: 10.17116/repro2022280213 (in Russ.)
 41. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1; 40(6):1547–1572. DOI: 10.1210/er.2019-00049.
 42. Vora KA, Srinivasan S. A guide to differences/disorders of sex development/intersex in children and adolescents. *Aust J Gen Pract*. 2020 Jul; 49(7):417–422. DOI: 10.31128/AJGP-03-20-5266.
 43. Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development — With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun; 33(3):101297. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101297.
 44. Hemesath TP, de Paula LCP, Carvalho CG, Leite JCL, Guaragna-Filho G, Costa EC. Controversies on Timing of Sex Assignment and Surgery in Individuals With Disorders of Sex Development: A Perspective. *Front Pediatr*. 2019 Jan 10; 6:419. DOI: 10.3389/fped.2018.00419.
 45. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 1:253-66.

Статья поступила 17.11.2024

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.