

ATP1A3-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ**А.П. Фисенко, М.А. Басаргина, О.Б. Кондакова, Н.В. Вавилова*, А.П. Гудкова**

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

ATP1A3-ASSOCIATED DISORDERS: A REVIEW OF CURRENT DATA**A.P. Fisenko, M.A. Basargina, O.B. Kondakova, N.V. Vavilova*, A.P. Gudkova**

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

*E-mail: vavilova.nv@nczd.ru

Аннотация

Заболевания, ассоциированные с мутацией в гене *ATP1A3*, представляют особый интерес в современной клинической практике. Прежде всего, к ним относятся такие патологии, как альтернирующая гемиплегия детского возраста, CAPOS-синдром мозжечковой атаксии, арефлексии, полый стопы, атрофии зрительного нерва и сенсоневральной тугоухости, рецидивирующая энцефалопатия с мозжечковой атаксией (recurrent encephalopathy with cerebellar ataxia, RECA) / лихорадочная пароксизмальная слабость и энцефалопатия (fever-induced paroxysmal weakness and encephalopathy, FIPWE) и дистония-паркинсонизм с быстрым началом. Эти фенотипы имеют схожую симптоматику в раннем возрасте, однако характеризуются различными доминирующими неврологическими синдромами. Их объединяет наличие двигательных и когнитивных нарушений. Ключевыми отличиями являются наиболее выраженные клинические проявления, возраст дебюта и особенности течения заболевания. В их патогенезе ключевую роль играет нарушение работы натрий-калиевого насоса. Изучение мутаций в гене *ATP1A3* значительно расширяет возможности современной диагностики и помогает дифференцировать спектр нозологий, которые ранее ошибочно относили к схожим по симптоматике болезням.

Ключевые слова: *ATP1A3*, CAPOS-синдром, RECA, FIPWE, дистония-паркинсонизм с быстрым началом

Abstract

Diseases associated with *ATP1A3* gene mutations are of particular interest in modern clinical practice. Amongst them are alternating hemiplegia of childhood, CAPOS syndrome (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss), recurrent encephalopathy with cerebellar ataxia (RECA) / fever-induced paroxysmal weakness and encephalopathy (FIPWE), and rapid-onset dystonia-parkinsonism. These phenotypes have similar symptoms in early childhood. However, they are characterized by different dominant neurological syndromes. Common features include motor and cognitive impairments. Key differences can be described by dominating symptoms, age at disease debut, and disease course. Disruption of $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pump plays a key role in their pathogenesis. Studying mutations in *ATP1A3* gene significantly expands capabilities of modern diagnostics and helps to differentiate a vast range of different diseases that were previously mistakenly classified as the same one.

Keywords: *ATP1A3*, CAPOS syndrome, RECA, FIPWE, rapid-onset dystonia-parkinsonism

Ссылка для цитирования: Фисенко А.П., Басаргина М.А., Кондакова О.Б., Вавилова Н.В., Гудкова А.П. ATP1A3-ассоциированные заболевания: обзор современных данных. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2026; 3: 128–133.

Введение

Впервые генетически детерминированный случай дистонии описал Герман Оппенгейм в 1911 г. Это заболевание было ассоциировано с мутацией в гене *DYT1*. Однако современная история генетической диагностики неврологических нарушений по-настоящему стартовала в 1994 г., когда были обнаружены мутации в гене *GTP-циклогидролазы I (GTP-CH-I)*, вызывающие дофа-зависимую дистонию. В связи с быстрым развитием методов молекулярно-генетической диагностики ежегодно появляются описания новых генов и фенотипов, ассоциированных с наследственными дистониями и другими расстройствами движения [1].

В клинической практике особый интерес представляют такие состояния, как альтернирующая гемиплегия детского возраста (АНГ), дистония-паркинсонизм с быстрым началом (rapid-onset dystonia-parkinsonism, RDP) и синдром CAPOS (мозжечковая атаксия, арефлексия, полая стопа, атрофия зрительного нерва и сенсонев-

ральная тугоухость). Несмотря на то что это отдельные клинические фенотипы, все они связаны с патогенными вариантами в гене *ATP1A3* и представляют собой пример аллельной гетерогенности [2]. Ген расположен на длинном плече 19-й хромосомы в локусе 19q13.2 [3]. Согласно генетическим базам данных описано более 240 патогенных вариантов гена *ATP1A3* [4]. Из них наиболее частыми являются следующие: *R756C*, *R756H*, *I758S*, *T613M*, *E818K*, *E815K*, *D801N*, *G947R* [5].

В дальнейшем было установлено, что помимо вышеуказанных заболеваний, мутации в гене *ATP1A3* ассоциированы со множеством различных расстройств, преимущественно неврологических [4]. Все ассоциированные с мутациями в гене *ATP1A3* заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу. В настоящее время выделяют четыре основных фенотипа: АНС; CAPOS-синдром мозжечковой атаксии, арефлексии, полый стопы, атрофии зрительного нерва и сенсоневральной тугоухости; рецидивирующую энцефалопатию с мозжечко-

Таблица 1

Частота встречаемости заболеваний, ассоциированных с мутацией в гене *ATP1A3*

Нуклеотидный вариант	OMIM	Частота встречаемости
Альтернирующая гемиплегия детского возраста (АНС)	(OMIM 614820), (OMIM 182350)	Один случай на 100 000 детей в возрасте до 16 лет
Мозжечковая атаксия, арефлексия, полая стопа, атрофия зрительного нерва и сенсоневральная тугоухость (CAPOS-синдром)	(OMIM 601338)	В мире описано менее 30 случаев
Дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP)	(OMIM 128235)	Во всем мире на сегодня описано менее 100 случаев
Рецидивирующая энцефалопатия с мозжечковой атаксией (RECA) / лихорадочной пароксизмальной слабостью и энцефалопатией (FIPWE)	(OMIM 619606)	Точных статистических данных нет

Примечание. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man, база данных «Онлайн-менделевское наследование у человека»; АНС – alternating hemiplegia of childhood; CAPOS – Cerebellar ataxia, Areflexia, Pes cavus, Optic atrophy, and Sensorineural hearing loss; RDP – rapid-onset dystonia-parkinsonism; RECA – recurrent encephalopathy with cerebellar ataxia; FIPWE – fever-induced paroxysmal weakness and encephalopathy.

вой атаксией (recurrent encephalopathy with cerebellar ataxia, RECA) / лихорадочную пароксизмальную слабость и энцефалопатию (fever-induced paroxysmal weakness and encephalopathy, FIPWE); дистонию-паркинсонизм с быстрым началом. Эти фенотипы имеют схожую симптоматику в раннем возрасте, однако характеризуются различными доминирующими неврологическими синдромами [6].

В одном из самых крупных исследований А. Vezyrogrou и соавт. 2022 г. было определено, что заболевания, связанные с мутацией *ATP1A3*, представляют собой фенотипический континуум – широкий непрерывный спектр неврологических расстройств с перекрывающимися клиническими симптомами [4]. Поэтому в ряде случаев при постановке молекулярно-генетически подтвержденного диагноза используется формулировка «*ATP1A3*-ассоциированное расстройство».

Патогенез формирования заболеваний

Натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза (Na^+/K^+ -АТФаза) играет важную роль на ранних стадиях развития нервной ткани. Натрий-калиевый насос поддерживает физиологическую концентрацию ионов натрия и калия в клетках. Это имеет ключевое значение для осмотического равновесия и мембранного потенциала в нескольких развивающихся популяциях клеток, в частности коры головного мозга [7]. Na^+/K^+ -АТФазы представляют собой натрий-калиевые обменные насосы с гетеромерным α - β - γ белковым комплексом. В клетках человека осмотическое давление и мембранные потенциалы зависят от концентрации вышеуказанных ионов вокруг цитоплазматической мембраны.

Ген *ATP1A3* кодирует α 3-субъединицу натрий-калиевой АТФазы, присутствующей преимущественно в нейронах центральной нервной системы. Альфа-3-субъединица характеризуется относительно низким родством к Na^+ и высоким родством к аденозинтрифосфату (АТФ). Благодаря этим особенностям, Na^+/K^+ -АТФаза оптимально приспособлена к работе при низкой концентрации АТФ после интенсивной нейрональной активности [8].

В случае возникновения мутаций в генах работа натрий-калиевого насоса нарушается в зависимости от характера мутации. Например, мутации в генах, экспрессируемых внутриутробно и кодирующих глутамат

и натриевые каналы, могут приводить к нарушению формирования коры головного мозга [9]. Такие нарушения функции ионных каналов вызывают патологическое увеличение притока катионов в клетку. Это влияет на мембранный потенциал в нейрональных клетках-предшественниках и нейронах. В экспериментальных моделях было продемонстрировано, что в последующем данное явление способствует разрушению нейрогенных связей и аномальной корковой ламинации [10].

Понимание патогенеза заболевания и механизма нарушения работы белка вследствие определенных типов мутаций может помочь в объяснении вариативности клинических симптомов и степени тяжести заболевания у пациентов с известными патогенными вариантами в гене *ATP1A3*. Например, при ранней младенческой эпилептической энцефалопатии распространенные патогенные варианты *ATP1A3* могут приводить к нарушению активации Na^+/K^+ -АТФазы, запуская реакцию на неправильно свернутые или развернутые белки. Это вызывает клеточный стресс и последующее расширение эндоплазматического ретикулума [11]. Напротив, для лихорадочной пароксизмальной слабости и энцефалопатии, ассоциированной с вариантом *R756H* в гене *ATP1A3*, характерна интернализация Na^+/K^+ -АТФаз из плазматической мембраны в лизосомы. Кроме того, было обнаружено, что специфические варианты в гене *ATP1A3*, такие как с.2443G>A (p.E815K) и с.419A>T (p.Q140L), могут оказывать влияние на различные точки прикрепления молекул внутри Na^+/K^+ -АТФазы [5].

Клинические проявления

Все нозологии, ассоциированные с *ATP1A3*, имеют схожие неврологические проявления, однако каждое заболевание характеризуется патогномичными клиническими признаками (табл. 1). Все патологии объединяет наличие пароксизмальных состояний, клинически проявляемых нарушением движения, или, в некоторых случаях, нарушением дыхания с последующим восстановлением через определенный промежуток времени, стойкими когнитивными нарушениями. Пароксизмы часто провоцируются стрессом (лихорадкой, переутомлением, эмоциональными переживаниями). Ключевыми различиями служат доминирующие синдромы, возраст дебюта и течение заболевания (табл. 2).

Особенности течения заболеваний, ассоциированных с мутацией в гене *ATP1A3*

Признак	АНС	CAPOS синдром	RDP	RECA/FIPWE
Возраст дебюта	До 18 месяцев	От 6 месяцев до 5 лет	От 9 месяцев до > 60 лет	От младенчества до 5 лет, редко – в молодом возрасте
Провоцирующие факторы	Переутомление, лихорадка	Лихорадка при вирусных и бактериальных заболеваниях	Физическая активность, роды, инфекция, стресс, злоупотребление алкоголем. Начало приступообразное или резкое, в течение нескольких часов или нескольких недель	Лихорадка при вирусных и бактериальных заболеваниях (редко при инфекциях без лихорадки)
Прогноз / длительность пароксизма	От нескольких минут до часов и дней (а иногда и недель) с улучшением во время сна, после пробуждения – возобновление симптомов	Тяжесть и длительность пароксизмов варьируются, возможно восстановление в течение нескольких дней и недель	Через месяц наступает улучшение, с полным восстановлением функций, возможны повторные эпизоды	Эпизоды со временем уменьшаются по частоте и тяжести, в некоторых случаях симптомы могут нарастать

Альтернирующая гемиплегия детского возраста

Для данной патологии характерно перемежающееся течение заболевания. У новорожденных и детей младшего возраста обычно преобладают гипотонические и плегические эпизоды. С возрастом характер приступов изменяется. Они становятся тоническими или дистоническими. У таких пациентов примерно в 50% случаев с течением времени диагностируется эпилепсия. Диагноз часто ставят в более старшем возрасте на основании характерных клинических проявлений: генерализованных тонико-клонических судорог, парциальных сложных припадков или эпилептического статуса. В раннем возрасте короткие тонические или дистонические эпизоды могут быть неотличимы от эпилептических приступов, в связи с чем данной категории пациентов довольно часто поздно ставят диагноз [12]. Кроме того, характерны нарушения движений глаз, включая монокулярный нистагм, часто он наблюдается в сочетании с другими симптомами, но может протекать и изолированно [13].

Хотя пароксизмальные и альтернирующие двигательные симптомы часто являются самым ранним и наиболее тяжелым неврологическим проявлением у таких детей, это не единственные критерии заболевания. В частности, обращают на себя внимание нарушения когнитивных, исполнительных функций, а также настроения и поведения. Данная симптоматика нарастает с возрастом. По мере приближения к подростковому периоду эпизодическая гемиплегия, частота и тяжесть дистонии и аномальных движений глаз в некоторых случаях уменьшаются, в то время как проблемы, касающиеся поведения и самостоятельности, становятся все более значимыми [14].

Таким образом, выделяют следующие классические диагностические критерии [15]:

- 1) дебют заболевания до 18 месяцев;
- 2) пароксизмальные расстройства, включая тонические или дистонические приступы, глазодвигательные нарушения и вегетативные феномены во время гемиплегических эпизодов или изолированно;
- 3) повторяющиеся приступы гемиплегии с поражением любой стороны тела;

- 4) эпизоды двусторонней гемиплегии или квадриплегии как генерализация гемиплегического эпизода или двусторонние с самого начала;
- 5) немедленное исчезновение симптомов во время сна с частыми рецидивами после пробуждения;
- 6) признаки задержки развития и неврологических нарушений, включая хореоатетоз, дистонию или атаксию.

CAPOS-синдром

Данная нозология включает в себя симптомокомплекс, состоящий из мозжечковой атаксии, арефлексии, полостопы, атрофии зрительного нерва и сенсоневральной тугоухости. Эта патология является достаточно редкой. Обычно дебют возникает за счет развития атаксии на фоне повышения температуры тела в возрасте от 6 месяцев до 5 лет [16]. В некоторых случаях также описаны эпизоды гемиплегической мигрени у данных пациентов [17].

Рецидивирующая энцефалопатия с мозжечковой атаксией / лихорадочная пароксизмальная слабость и энцефалопатия

Как и в случае с CAPOS-синдромом, для данной нозологии характерен дебют на фоне вирусных или бактериальных инфекций, сопровождаемых повышением температуры тела. В дальнейшем триггером обострений нередко является выраженная усталость. Обычно заболевание проявляется в первые пять лет жизни, реже в более позднем возрасте [18]. Ведущими клиническими проявлениями являются дистония и энцефалопатия. Кроме того, описаны случаи дизартрии и тремора [19]. Также может наблюдаться выраженная гипотония, мозжечковая симптоматика и нарушения глотания. После разрешения приступа часто сохраняются остаточные нарушения. К ним относятся мозжечковая атаксия, дизартрия, дистонические и хореоформные движения. Последующие обострения обычно протекают тяжелее предыдущих и имеют более выраженные остаточные нарушения функций [18].

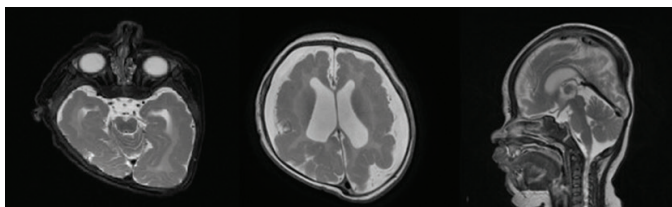


Рис. 1. Девочка Е., 2 мес. МРТ-картина аномалии кортикального развития по типу пахи- и полимикрогирии больших полушарий; расширения наружных и внутренних ликворных пространств, гигромы лобно-теменных отделов (ликвороотток не нарушен); истончения хиазмы

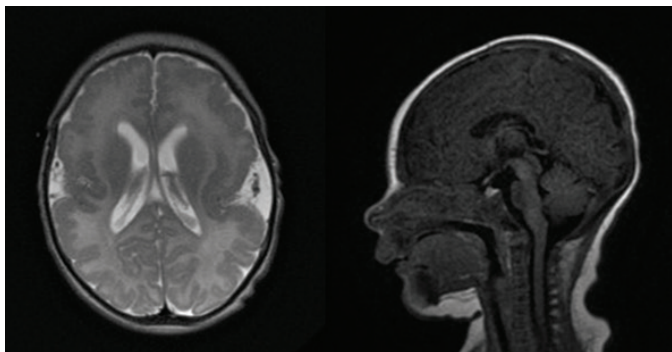


Рис. 2. Мальчик А., 1 мес. МРТ-картина аномалии развития коры больших полушарий по типу пахи- и полимикрогирии; минимальное расширение ликворных пространств (без нарушения ликворооттока); минимальные участки биодеградации гемоглобина в задней черепной ямке

Дистония-паркинсонизм с быстрым началом

Для данной нозологии лидирующим клиническим синдромом служит дистония. Часто она проявляется выраженным ранним поражением бульбарных структур (дизартрия и гипофония), для которого характерно прогрессирующее течение. Далее нередко происходит стабилизация процесса. Однако последующее обострение характеризуется более агрессивным течением и быстрой утратой функций [20]. Кроме того, отмечаются когнитивные и поведенческие нарушения различной степени выраженности [21]. Заболевание может дебютировать не только в детском, но и во взрослом возрасте. Согласно современным представлениям, существуют большие и малые диагностические критерии [12].

Большие критерии:

- 1) внезапное начало дистонии с признаками паркинсонизма продолжительностью от нескольких минут до 30 дней;
- 2) четкий ростокаудальный градиент поражения (лицо → рука → нога);
- 3) выраженная бульбарная симптоматика;
- 4) отсутствие ответа на адекватную терапию с применением препарата леводопы;
- 5) семейный анамнез, соответствующий аутосомно-доминантному типу наследования или определение мутации *de novo*.

Малые критерии:

- 1) минимальный или отсутствующий тремор в начале заболевания;

- 2) периодически встречающаяся легкая дистония конечностей перед внезапным началом дистонии;
- 3) триггеры – физическая и/или эмоциональная нагрузка, ассоциированные с внезапным началом симптоматики;
- 4) стабилизация симптомов в течение месяца;
- 5) редкие рецидивы или внезапное ухудшение симптомов в более позднем возрасте;
- 6) минимальное общее улучшение после приступа на фоне неполного восстановления походки.

Морфологические изменения и особенности лучевой диагностики при АТР1А3-ассоциированных заболеваниях

В 2021 г. А. Vetro и соавт. провели обследование пациентов с клинически значимой мутацией АТР1А3. В частности, была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ). Для больных с мутацией АТР1А3 была характерна полимикрогирия, расположенная чаще в области Сильвиевой борозды (перисильвиарная полимикрогирия). Данные изменения обычно носили двусторонний характер. Во всех случаях поражение боковой щели головного мозга сопровождалось выраженным нарушением ее структуры. Сильвиева борозда была ориентирована вертикально и расширена. Также у семи из 10 пациентов отмечена микроцефалия и у четырех из 10 детей – утолщение мозолистого тела [22]. Подобные проявления также были продемонстрированы у детей при МРТ-исследовании, проведенном в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (рис. 1, 2).

В легких случаях течения заболевания, например при АНС, возможно полное отсутствие клинически значимых изменений по данным МРТ, что не опровергает окончательный диагноз [23]. С учетом малого числа описанных клинических случаев в настоящее время недостаточно данных для определения достоверных специфических рентгенологических признаков АТР1А3-ассоциированных заболеваний.

А. Vetro и соавт., помимо МРТ, провели в 2021 г. патоморфологическое исследование головного мозга пациента с мутацией АТР1А3 и тяжелыми клиническими проявлениями, приведшими к летальному исходу. При макроскопическом анализе выявлены аномалии извилин. Наблюдалось изменение их размера и формы, чаще в сторону уменьшения. Также отмечена пахигирия периферической коры с обеих сторон и двустороннее расширение центральной борозды. Мозолистое тело тоже было уменьшено в размерах без пересечения срединной линии на уровне задней части тела и сплениума, образуя таким образом пучки Пробста. В областях поверхностной пахигирии наблюдалось аномальное утолщение серого вещества и уменьшение количества белого [22].

Гистологический анализ показал, что макроскопически кора была утолщенной, дезорганизованной и частично покрыта оболочками лептоменингеальной глионеврональной гетеротопии. С помощью микроскопического исследования подтверждено, что вид пахигирии фактически соответствовал дезорганизованным слоям с некоторыми признаками классической четырехслойной полимикрогирии. В целом эти данные указывают на вариабельную мальформацию развития коры головного мозга, особенно выраженную в центральных структурах [22].

Возможности изучения экспрессии гена *ATP1A3* в диагностических целях

В проведенном А. Vezirgoglu и соавт. (2022) исследовании было установлено, что фенотипы *ATP1A3* могут значительно варьировать. Анализ литературных данных продемонстрировал, что 1108 участников исследований были носителями 168 различных вариантов гена *ATP1A3*. Наиболее распространенные варианты были ассоциированы с четко определенными фенотипами, а реже встречаемые клинически проявлялись достаточно редкими корреляциями симптомов.

Современные методы позволяют не только исследовать влияние патогенных вариантов *ATP1A3* на различные заболевания, но и определять уровень экспрессии гена, изучая его как возможный предиктор ряда болезней [4].

В частности, речь идет о внеклеточных везикулах (ВВ). Нейрональные ВВ являются потенциальными биомаркерами некоторых нейродегенеративных заболеваний, хотя их достоверная молекулярная мишень недостаточно изучена. Учитывая патогенез данной группы заболеваний, было установлено, что АТФаза Na^+/K^+ -транспортирующая субъединица альфа 3 (*ATP1A3*) обильно экспрессируется во внеклеточных везикулах, выделенных из индуцированных нейронов головного мозга, спинномозговой жидкости и плазмы. Это потенциально позволяет использовать их в качестве маркеров различных неврологических заболеваний [24], в частности, болезни Альцгеймера [25] и депрессивных расстройств [26].

Таким образом, углубленное изучение функционирования *ATP1A3* в различных тканях способствует совершенствованию диагностики различных заболеваний и дальнейшему прогрессу в области их терапии.

Терапия

В настоящее время отсутствует патогенетическая терапия *ATP1A3*-ассоциированных заболеваний. Лечение в основном имеет симптоматический характер и направлено на снижение уровня инвалидизации. В частности, применяются дофаминергические препараты при нарушениях нейротрансмиттерной функции и глубокая стимуляция головного мозга для контроля тяжелых гиперкинезов. Кроме того, есть данные об эффективности кетогенной диеты [27]. Однако доказательной базы еще недостаточно для создания четких рекомендаций [28].

В некоторых случаях может быть рекомендована модификация образа жизни: избегание стрессовых ситуаций как возможных триггеров, поддержка нормального ритма сна/бодрствования. По показаниям необходимо применение противоэпилептических и антипсихотических препаратов. В случае АНС определенной эффективностью обладает лечение флунаризином. При приеме данного блокатора кальциевых каналов отмечены снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов у некоторых пациентов [12]. В целом в настоящее время отсутствуют утвержденные протоколы ведения пациентов с *ATP1A3*-ассоциированными расстройствами и выбор терапии зависит от конкретной клинической ситуации.

Заключение

До недавнего времени диагноз «дистония» основывался только на жалобах пациента, данных анамнеза и физикального осмотра. В настоящее время генетическое

тестирование позволяет переводить когорты пациентов из групп с симптоматическим диагнозом в отдельные группы нозологий. Благодаря использованию методов секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) удалось уточнить конкретную генетическую причину заболевания у части пациентов с симптомами дистонии. Изучение спектра и характера мутаций в гене *ATP1A3* представляет интерес для специалистов в области детской неврологии. Эти данные позволяют расширить представления о клинических особенностях *ATP1A3*-ассоциированных заболеваний и сформулировать критерии для проведения дифференциально-диагностического поиска.

Методы NGS позволили идентифицировать множество генов, которые отвечают за клинические проявления у пациентов с пароксизмальными двигательными расстройствами. Развитие технологий генетического анализа способствовало повышению эффективности диагностики, открыло возможности для подбора индивидуальной терапии и проведения медико-генетического консультирования с целью уточнения прогноза дальнейшего деторождения в семьях.

Диагностика дистоний на клиническом этапе до проведения генетических исследований в некоторых случаях затруднена из-за феномена локусной гетерогенности, когда клинически сходные фенотипы могут быть вызваны мутациями в разных генах. Изучение течения, мутационного спектра и патогенеза пароксизмальных двигательных расстройств позволит в будущем помочь в разработке патогенетической терапии.

Представленные данные свидетельствуют о том, что патогенные варианты в одном и том же гене могут приводить к формированию клинически гетерогенного спектра заболеваний с перекрывающимися фенотипическими проявлениями. Это отражает сложность генотип-фенотипических корреляций и затрудняет клиническую диагностику, основанную только на фенотипе пациента. Поэтому ключевое значение приобретают современные молекулярно-генетические методы диагностики, включая высокопроизводительное секвенирование, позволяющие выявлять причинно значимые варианты в геноме и уточнять нозологическую принадлежность заболевания.

Интеграция клинических и генетических данных способствует более точной диагностике, оптимизации ведения пациентов и расширению представлений о патогенезе редких наследственных заболеваний.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Литература

1. Klein C. Genetics in dystonia // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2014. – V. 20. – No. 1. – P. S137–S142. DOI: 10.1016/S1353-8020(13)70033-6
2. Carecchio M. et al. *ATP1A3*-related disorders: an update // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2018. – V. 22. – No. 2. – P. 257–263. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.12.009
3. Никитина И.В. и др. Вариант в гене *ATP1A3*: обзор современных литературных данных. Фор-

- мирование CAPOS-синдрома у глубоко недоношенного ребенка. Клиническое наблюдение // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2025. – Т. 13. – № 1. – С. 60–68. [Nikitina I. V. et al. Variant in the ATP1A3 gene: a review of current literature and the development of CAPOS syndrome in a preterm infant – a clinical case report // *Neonatologia: novosti, mneniya, obuchenie* (Neonatology: News, Opinions, Training). – 2025. – V. 13. – No. 1. – P. 60–68. In Russian]. DOI: 10.33029/2308-2402-2025-13-1-60-68
4. Vezyroglou A. et al. The phenotypic continuum of ATP1A3-related disorders // *Neurology*. – 2022. – V. 99. – No. 14. – P. e1511–e1526. DOI: 10.1212/WNL.0000000000200927
 5. Simpson A.J. et al. Alternating hemiplegia of childhood and ATP1A3-related diseases: insights from a decade of discovery and collaboration // *Neurol. Genet.* – 2025. – V. 11. – No. 5. – P. e200308. DOI: 10.1212/NXG.0000000000200308
 6. Brashear A. et al. ATP1A3-related disorder / *GeneReviews*. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 1993
 7. Smith R.S. et al. Early role for a Na⁺, K⁺-ATPase (ATP1A3) in brain development // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2021. – V. 118. – No. 25. – P. e2023333118. DOI: 10.1073/pnas.2023333118
 8. Salles P.A. et al. ATP1A3-related disorders: an ever-expanding clinical spectrum // *Front. Neurol.* – 2021. – No. 12. – P. 637890. DOI: 10.3389/fneur.2021.637890
 9. Smith R.S. et al. Sodium channel SCN3A (Na_v1.3) regulation of human cerebral cortical folding and oral motor development // *Neuron*. – 2018. – V. 99. – No. 5. – P. 905–913.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.07.052
 10. Smith R.S. et al. Ion channel functions in early brain development // *Trends Neurosci.* – 2020. – V. 43. – No. 2. – P. 103–114. DOI: 10.1016/j.tins.2019.12.004
 11. Arystarkhova E. et al. Factors in the disease severity of ATP1A3 mutations: impairment, misfolding, and allele competition // *Neurobiol. Dis.* – 2019. – No. 132. – P. 104577. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104577
 12. Sweney M.T. et al. The Expanding spectrum of neurological phenotypes in children with ATP1A3 mutations, Alternating Hemiplegia of Childhood, Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond // *Pediatric neurol.* – 2015. – V. 52. – No. 1. – P. 56–64. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.015
 13. Sweney M.T. et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome // *Pediatrics*. – 2009. – V. 123. – No. 3. – P. e534–541. DOI: 10.1542/peds.2008-2027
 14. Save J. et al. Caregiver's burden and psychosocial issues in alternating hemiplegia of childhood // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2013. – V. 17. – No. 5. – P. 515–521. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.04.002
 15. Афанасьева М.П. и др. ATP1A3-альтернирующая гемиплегия // *Российский неврологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 1. – С. 19–24. [Afanaseva M.P. et al. ATP1A3-alternating hemiplegia // *Russian Neurological Journal*. – 2024. – V. 29. – No. 1. – P. 19–24. In Russian]. DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-1-19-24
 16. Rodriguez A.D. et al. Early diagnosis of CAPOS syndrome before Acute-Onset Ataxia – review of the literature and a new family // *Pediatr. Neurol.* – 2017. – No. 71. – P. 60–64. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.009
 17. Potic A. et al. CAPOS syndrome and hemiplegic migraine in a novel pedigree with the specific ATP1A3 mutation // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – V. 358. – No. 1–2. – P. 453–456. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.002
 18. Biela M. et al. Variants of ATP1A3 in residue 756 cause a separate phenotype of relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia (RECA) – report of two cases and literature review // *Mol. Genet. Genomic. Med.* – 2021. – V. 9. – No. 9. – P. e1772. DOI: 10.1002/mgg3.1772
 19. Huang D. et al. ATP1A3-related phenotypes in Chinese children: AHC, CAPOS, and RECA // *Eur. J. Pediatr.* – 2023. – V. 182. – No. 2. – P. 825–836. DOI: 10.1007/s00431-022-04744-w
 20. Brashear A. et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene // *J. Neurol.* – 2007. – V. 130. – No. 3. – P. 828–835. DOI: 10.1093/brain/awl340
 21. Cook J.F. et al. Cognitive Impairment in Rapid-Onset Dystonia-Parkinsonism // *Mov. Disord.* – 2014. – V. 29. – No. 3. – P. 344–350. DOI: 10.1002/mds.25790
 22. Vetro A. et al. ATP1A2- and ATP1A3-associated early profound epileptic encephalopathy and polymicrogyria // *Brain*. – 2021. – V. 144. – No. 5. – P. 1435–1450. DOI: 10.1093/brain/awab052
 23. Pavone P. et al. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and ATP1A3-related disorders: a narrative review // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – V. 101. – No. 31. – P. e29413. DOI: 10.1097/MD.00000000000029413
 24. You Y. et al. ATP1A3 as a target for isolating neuron-specific extracellular vesicles from human brain and biofluids // *Sci. Adv.* – 2023. – V. 9. – No. 37. – P. eadi3647. DOI: 10.1126/sciadv.adi3647
 25. You Y. et al. Human neural cell type-specific extracellular vesicle proteome defines disease-related molecules associated with activated astrocytes in Alzheimer's disease brain // *J. Extracell. Vesicles*. – 2022. – V. 11. – No. 1. – P. e12183. DOI: 10.1002/jev2.12183
 26. Burrows K. et al. Exploring the role of neuronal-enriched extracellular vesicle miR-93 and interoception in major depressive disorder // *Transl. Psychiatry*. – 2024. – V. 14. – No. 1. – P. 199. DOI: 10.1038/s41398-024-02907-x
 27. Pérez-Dueñas B. et al. The genetic landscape of complex childhood-onset hyperkinetic movement disorders // *Mov. Disord.* – 2022. – V. 37. – No. 11. – P. 2197–2209. DOI: 10.1002/mds.29182
 28. Roubergue A. et al. Excellent response to a ketogenic diet in a patient with alternating hemiplegia of childhood // *JIMD Rep.* – 2014. – V. 15. – P. 7–12. DOI: 10.1007/8904_2013_292