

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗЕРКАЛЬНОМ СИНДРОМЕ (СИНДРОМЕ БАЛЛАНТАЙНА)

Романовский А. Н.^{1,2}, Овсянников Ф. А.³, Осипова А. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Овсянников Филипп Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sivers1@gmail.ru

Статья поступила в редакцию 21.03.2023
и принята к печати 10.07.2023.

Резюме

Зеркальный синдром (синдром Баллантайна) — редкое осложнение беременности, развивающееся на фоне отека плода иммунного или неиммунного генеза, при котором у беременной пациентки развивается клинический симптомокомплекс, схожий с тяжелой преэклампсией. Целью настоящего обзора является представить современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и особенности ведения беременности, осложненной зеркальным синдромом. Перинатальные потери при синдроме Баллантайна достигают 56–67 %. Пусковым фактором развития зеркального синдрома являются состояния, при которых развивается генерализованный отек плода и плаценты, что приводит к развитию водянки у матери. Коррекция причины отека плода приводит к регрессу клинической симптоматики у беременной. Специалистам в области фетальной хирургии необходимо учитывать возможность развития этого состояния и при проведении внутриматочной коррекции синдромов фето-фетальной трансфузии, а также быть готовыми к его своевременной диагностике и лечению.

Ключевые слова: зеркальный синдром, монохориальное многоплодие, отек плода, синдром анемии-полицитемии, синдром Баллантайна, фетоскопическая лазерная коагуляция, фето-фетальный трансфузионный синдром.

Для цитирования: Романовский А.Н., Овсянников Ф.А., Осипова А.В. Современные представления о зеркальном синдроме (синдроме Баллантайна). Трансляционная медицина. 2023;10(4):316-321. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-316-321. EDN: ALTOPY

CURRENT VIEW ON MIRROR SYNDROME (BALLANTYNE'S SYNDROME)

Artem N. Romanovsky^{1,2}, Fillip A. Ovsyannikov³, Anastasia V. Osipova^{1,2}

¹ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

² Maternity Clinic 17, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fillip A. Ovsyannikov,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: sivers1@gmail.ru

Received 21 March 2023; accepted 10 July 2023.

Abstract

Mirror syndrome (Ballantyne syndrome) is a rare complication of pregnancy that develops on the background of fetal edema of immune or non-immune origin, in which a pregnant woman develops a clinical symptomocomplex similar to severe preeclampsia. The purpose of this review is to present a modern view on the etiopathogenesis, diagnosis and management of pregnancy, complicated by mirror syndrome. Perinatal losses in Ballantyne syndrome reach 56–67 %. The triggering factor in the development of mirror syndrome are conditions in which generalized edema of the fetus and placenta develops, which leads to the development of dropsy of the mother. Correction of the cause of fetal edema leads to regression of clinical symptoms in a pregnant woman. Specialists in the field of fetal surgery should be aware of the possibility of developing this condition during intrauterine correction of twin-to-twin transfusion syndrome

Key words: Ballantyne's syndrome, fetal hydrops, fetoscopic laser coagulation, mirror syndrome, monochorionic twin, twin anemia-polycythaemia syndrome, twin-to-twin transfusion syndrome.

For citation: Romanovsky AN, Ovsyannikov FA, Osipova AV. Current view on mirror syndrome (Ballantyne's syndrome). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):316-321 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-316-321. EDN: ALTOPY

Синдром Баллантайна (зеркальный синдром) — редкое осложнение беременности, развивающееся на фоне отека плода иммунного или неиммунного генеза, при котором у беременной пациентки развивается клинический симптомокомплекс, схожий с тяжелой преэклампсией [1, 2]. Впервые сочетанное развитие водянки у матери и генерализованного отека плода и плаценты вследствие гемолитической болезни было описано великим шотландским акушером Джоном Вильямом Баллантайном в 1892 году в книге «Болезни и деформации плода» [3]. Баллантайн описал генерализованный отек плода в своей книге как «редкое состояние плода, характеризующееся общей анасаркой с присутствием жидкого выпота в перитонеальной, плевральной

и перикардальной полостях, и обычно отеком плаценты; приводящее к гибели плода или ребенка до, во время или вскоре после рождения. Следует различать его от состояний, таких как асцит или перитонит плода, отек новорожденных, врожденный элевантиаз или сифилис новорожденных. Я считаю, что также необходимо дифференцировать с состоянием, называемым hydrops sanguinolentus плода. В то же время я считаю, что некоторые случаи, описанные авторами как проявление фетального перитонита или hydrops sanguinolentus, в реальности были проявлениями генерализованного отека у плодов, погибших in utero» [4].

В дальнейшем для этого состояния было предложено множество терминов, таких как псевдо-

токсемия, синдром водянки беременных, тройной отек, преэклампсия с ранней манифестацией [2, 5]. Термин «зеркальный синдром» был предложен в 1956 году O'Driscoll как отражение развития схожих симптомов у матери и плода, характерных для данного осложнения беременности [6].

Синдром Баллантайна — редкое состояние, истинная частота встречаемости которого точно не известна, в силу того что во многих случаях оно правильно не диагностируется [6]. По данным систематического обзора S. Allarkia, опубликованного в 2017 году, в научной литературе сообщалось о 113 случаях зеркального синдрома за период с 1956 по 2016 годы [1, 6].

Патогенетические механизмы развития синдрома Баллантайна остаются до конца не изученными [1, 5, 6]. Зеркальный синдром описан при одноплодной и многоплодной беременности, развивается как при иммунном (при резус-изосенсибилизации), так и при неиммунном отеке плода (при специфических осложнениях монохориального многоплодия, крестцово-копчиковой тератоме, структурных аномалиях сердца, хориоангиоме плаценты, фетальных аритмиях, антенатальном инфицировании вирусами Коксаки и парвовирусом В19) [1, 2, 5]. По данным Allarkia, зеркальный синдром развивался преимущественно на фоне следующих сопутствующих перинатальных осложнений: анемия плода (16,8 %), резус-изосенсибилизация (16,8 %), многоплодная беременность (16,8 %), фето-фетальный трансфузионный синдром (13,2 %), инфекции парвовирусом В19 (12,3 %), цитомегаловирусом (2,7 %), вирусом Коксаки (0,8 %) и метаболических нарушений (0,8 %). Большинство авторов считает, что патогенетические механизмы развития синдрома Баллантайна и преэклампсии сходны [1, 5, 6]. Пусковым событием является развитие отека плаценты, который влечет гипоксическое повреждение плацентарной ткани, что приводит к дисбалансу широкого спектра антиангиогенных факторов в организме матери [7]. Доказана ассоциация зеркального синдрома с fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1), растворимым эндоглином (sEng) и плацентарным фактором роста (PIGF) [1, 5, 6]. Известно, что sFlt-1 является вазоконстрикторным агентом и антагонистом PIGF [9]. Увеличение уровня sFlt-1 и sEng вследствие гипоксического повреждения ткани плаценты приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции в организме беременной [5–7]. Повышение концентрации антиангиогенных факторов было выявлено при зеркальном синдроме, ассоциированном с цитомегаловирусной инфекцией [10], иммунном и неиммунном отеке [11], а также при специфических

осложнениях монохориального многоплодия [12]. Косвенным признаком, подтверждающим ведущую этиологическую роль антиангиогенных факторов в развитии синдрома Баллантайна, является снижение уровня b-XГЧ на фоне регресса клиники у пациентки после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме [13]. Вероятно, концентрации b-XГЧ отражают степень повреждения плацентарной ткани, а не являются непосредственной причиной развития симптоматики у матери [7]. Учитывая сходные изменения в балансе антиангиогенных факторов, как при преэклампсии, так и при зеркальном синдроме, De Olivera в 2011 году предположил, что развитие клиники того или иного состояния зависит от соотношения концентраций sFlt-1:PIGF. По мнению De Olivera, показатель отношения sFlt-1:PIGF более 85 приводит к развитию преэклампсии. В свою очередь при зеркальном синдроме наблюдаются более высокие концентрации PIGF, что вероятно связано с увеличением объема плаценты за счет ее отека.

Зеркальный синдром обычно манифестирует между 16 и 34 неделями беременности, при этом более половины случаев диагностируют в 26,5–27,5 недель [5, 6]. Тем не менее, в литературе описаны случаи развития зеркального синдрома в 39 недель [14]. Диагностика синдрома Баллантайна в большинстве случаев основана на сочетании характерных симптомов со стороны плода и матери, однако в некоторых случаях клинические проявления со стороны плода могут выявляться на 1–2 недели раньше развития клиники у матери, и наоборот. Дифференциальная диагностика синдрома Баллантайна у беременных имеет определенные сложности из-за схожей симптоматики с тяжелой преэклампсией. Наиболее частыми симптомами со стороны матери являются избыточная прибавка веса и водянка (84–89,3 %), артериальная гипертензия (60,1–60,7 %), умеренная анемия и гемодилюция (46,4–51,3 %), альбуминурия и протеинурия (42,9 %), диспноэ и отек легких (30 %), повышение уровня мочевой кислоты и креатинина (20,3–25 %), умеренное повышение печеночных ферментов (19,4–19,6 %), олигурия (15–16,1 %), головная боль и зрительные нарушения (12,3–14,3 %), тошнота и рвота (5,2 %) [5, 6]. Отличительными особенностями зеркального синдрома являются:

- ранний дебют до 20 недель;
- наличие сопутствующего отека плаценты и водянки плода;
- наличие выраженной гемодилюции (анемии и гипоальбуминемии), а не гемоконцентрации;
- повышение уровня мочевой кислоты;

- отсутствие гиперрефлексии в неврологическом статусе пациентки;
- отсутствие тромбоцитопении;
- обратимость клинической симптоматики на фоне разрешения отека плода [1].

Основным методом диагностики данного состояния является ультразвуковое исследование плода и плаценты с оценкой фетоплацентарного кровотока. Ведущим симптомом, хотя и не всегда присутствующим, является генерализованный отек плода, который выявляется в 94,7 % случаев [6]. Наиболее характерными локализациями скопления жидкости в организме плода являются перитонеальная полость (47,6 %), подкожная клетчатка (38,3 %), плевральная полость (32,7 %), перикардальное пространство (27,1 %) [6]. Кроме того, могут присутствовать и другие сопутствующие ультразвуковые симптомы, такие как отек плаценты (62,8 %), многоводие (33,6 %), аномалии развития плода (17,6–20 %), органомегалия (16,8 %), опухоли (15 %) и маловодие (13,2 %) [6].

В прошлом изоиммунизация вносила значимый вклад в развитие зеркального синдрома (почти в 50 %), однако статистический анализ не выявил ее влияние на перинатальные потери при этом состоянии [6]. Исторически вклад гемолитической болезни в развитие генерализованного отека плода безусловно был значительным, и отнюдь не случайно первое описание клинической картины было связано с резус-конфликтом при беременности. Однако в последние десятилетия проблеме профилактики и лечения гемолитической болезни плода было уделено большое внимание, что привело к значительным успехам в борьбе с этой патологией, что значительно снизило частоту развития отека плода при изоиммунизации по резус-фактору. В современной периодической литературе большинство описанных клинических случаев синдрома Баллантайна связано не с гемолитической болезнью плода или развитием внутриутробной инфекции, а со специфическими осложнениями монохориального многоплодия. В частности, в сериях клинических наблюдений отечественных авторов [1, 2] сообщается о развитии синдрома Баллантайна при фето-фетальном трансфузионном синдроме и синдроме анемии-полицитемии. При синдромах хронической фето-фетальной трансфузии прогрессирующее ухудшение состояния одного или обоих плодов с формированием отечного синдрома в большинстве случаев непредсказуемо и может развиваться даже на фоне успешной внутриматочной коррекции с применением фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты [15] как этап восстановления гемодинамики

как плода-донора, так и реципиента. По данным Костюкова (2017 г.), при IV стадии фето-фетального синдрома по классификации R. Quintero частота развития зеркального синдрома составляет до 20 % случаев. По данным литературы, патологические симптомы у матери полностью купируются в среднем в течение 8–9 суток с момента устранения причины, спровоцировавшей развитие отека плода, или прерывания беременности [2]. По данным К. D. Heuyborne, селективный фетоцид отечного плода также приводит к разрешению синдрома Баллантайна [2]. Таким образом, специалистам в области фетальной хирургии необходимо принимать во внимание возможность развития зеркального синдрома при ведении пациенток с фето-фетальным трансфузионным синдромом, а также тяжелыми формами синдрома анемии-полицитемии и дифференцировать это состояние с тяжелой преэклампсией, требующей экстренного родоразрешения. При зеркальном синдроме схожая клиническая симптоматика обратима на фоне разрешения отека плода и плаценты, что сохраняет возможный шанс рождения здоровых детей [1].

Для лечения зеркального синдрома используются различные подходы, которые в процентном соотношении представлены следующим образом: методы фетальной хирургии (28,3 %), медикаментозные (23,9 %), кесарево сечение (19,5 %), индукция в роды (12,4 %), симптоматическое лечение (9,7 %), селективный фетоцид (4,4 %). Методы фетальной хирургии включают в себя внутриматочные переливания крови, фетоскопическую лазерную коагуляцию анастомозов плаценты, селективный фетоцид, амниоцентез, перитонеально-амниотическое и торако-амниотическое шунтирование и дилатацию аортального клапана. По данным статистического анализа, все методы фетальной хирургии значительно улучшают выживаемость плодов, независимо от этиологии генерализованного отека плода. В литературе есть единичные сообщения о разрешении симптомов зеркального синдрома у матери на фоне лечения тахикардии у плода с применением сердечных гликозидов, назначаемых матери [5]. Индукция в роды также статистически достоверно улучшает выживаемость плодов [6]. Некоторые авторы описывают эффективное лечение отека легких у беременной на фоне синдрома Баллантайна, развившегося вследствие внутриутробной инфекции парвовирусом В19, с использованием диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и β -адреноблокаторов [5]. Таким образом, тактика лечения зеркального синдрома в первую очередь должна основываться на коррекции этиологического фак-

тора, спровоцировавшего формирование отека плода и плаценты. Этиопатогенетическая терапия дополняется симптоматическим лечением матери с применением гипотензивных средств (блокаторов кальциевых каналов, б-блокаторов), диуретиков, коррекции гипопроотеинемии и анемии. В ситуации, когда этиология отека плода неясна или коррекция его неэффективна, единственным методом лечения зеркального синдрома остается родоразрешение [1].

При зеркальном синдроме прогноз в отношении здоровья матери и плодов в большинстве случаев неблагоприятный. Течение данного состояния при отсутствии лечения приводит к серьезным нарушениям функционирования систем органов беременной, вплоть до развития интерстициального отека легких, почечной и печеночной недостаточности, тяжелого анемического синдрома, требующих длительной интенсивной терапии [1, 2]. Однако, учитывая обратимое течение патологического процесса после родоразрешения, в литературе не описано случаев летального исхода у беременных при зеркальном синдроме [6]. Перинатальные потери при синдроме Баллантайна достигают 56–67 %, при этом антенатальная гибель плода наблюдается почти в 58 % случаев, а ранняя неонатальная смертность — в 34 % случаев [6].

Таким образом, синдром Баллантайна представляет собой редкое, но опасное осложнение беременности, которое в настоящее время в большинстве случаев развивается при специфических осложнениях монохориального многоплодия, таких как фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии. Специалистам в области фетальной хирургии необходимо учитывать возможность развития этого состояния и при проведении внутриматочной коррекции синдромов фето-фетальной трансфузии [15], а также быть готовыми к его своевременной диагностике и лечению. Требуется дальнейшие исследования с целью уточнения роли антиангиогенных факторов в патогенезе зеркального синдрома и возможности профилактирования его развития.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kurtser MA, Shamanova MB, Malmberg OL, et al. Mirror syndrome in complicated monochorionic twin pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023; 1: 123–128. In Russian [Курцер М.А.,

Шаманова М.Б., Мальмберг О.Л. и др. Зеркальный синдром при осложненном течении беременности монохориальной двойней. *Акушерство и гинекология*. 2023; 1: 123–128].

2. Kostyukov KV, Gladkova KA, Sakalo VA, et al. Mirror syndrome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; 11: 176–180. In Russian [Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А. и др. Зеркальный синдром при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Акушерство и гинекология*. 2017; 11: 176–80].

3. Kaiser IH. Ballantyne and triple edema. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971; 110(1): 115–120.

4. Ballantyne JW. The diseases and deformities of foetus: an attempt towards a system of ante-natal pathology. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1892.

5. Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2010; 27(4): 191–203.

6. Allarkia S, Khayat HA, Karami MM, et al. Characteristics and management of mirror syndrome: a systematic review. *J. Perinat. Med.* 2017; 45(9): 1013–1021.

7. Perfumo F, Pagani G, Fratelli N, et al. Increased concentrations of antiangiogenic factors in mirror syndrome complicating twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat. Diagn.* 2010; 30(4): 378–379.

8. Binder J, Palmrich P, Pateisky P, et al. The Prognostic Value of Angiogenic Markers in Twin Pregnancies to Predict Delivery Due to Maternal Complications of Preeclampsia. Hypertension. 2020 Jul; 76(1): 176–183. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14957. Epub 2020 May 26. PMID:

9. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(1):13–22.

10. Rana S, Venkatesha S, DePaepe M, et al. Cytomegalovirus-induced mirror syndrome associated with elevated levels of circulating antiangiogenic factors. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109(2 Pt. 2): 549–552.

11. Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the “mirror syndrome” (Ballantyne’s syndrome). *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2006; 19(10): 607–613.

12. Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(4): 382. e1–8.

13. Matsubara M, Nakata M, Murata S, et al. Resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation of communicating placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1167–1168.

14. Chang YL, Chao AS, Hsu JJ, et al. Selective fetocide reversed mirror syndrome in a dichorionic triplet

pregnancy with severe twin-twin transfusion syndrome: a case report. *Fetal Diagn Ther.* 2007; 22: 428–430.

15. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Kuznetsov AA, et al. The main complications of fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik=Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2018; 21(2): 189–194. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А. и др. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21(2): 189–194].

Информация об авторах:

Романовский Артем Николаевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, СПбГУ; врач акушер-гинеколог, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Осипова Анастасия Викторовна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии.

Author information:

Artem N. Romanovsky, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg University; obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital No. 17;

Fillip A. Ovsyannikov, PhD, obstetrician-gynecologist, Almazov National Medical Research Centre;

Anastasia V. Osipova, resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State University.