

И. В. Корнелюк¹, С. Е. Алексейчик¹, С. В. Вержинский²,
И. С. Виноградова³

ТРОМБОЗ МЕХАНИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА КЛАПАНОВ СЕРДЦА – ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,¹
УЗ «10-я городская клиническая больница»,²
ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”»³

Основными причинами дисфункции механического клапана являются: 1) тромбоз; 2) фиброзное врастание паннуса; 3) инфекционный эндокардит. Клинико-диагностические критерии для выявления причины дисфункции протеза включают сроки и скорость развития дисфункции, наличие признаков системного воспаления (СРБ, ревматоидный фактор, положительный посев крови) или, наоборот, недостаточной антикоагуляции и наличия тромбоза (низкое МНО, повышение уровня Д-димеров). Актуальные способы лечения тромбоза протеза включают: 1) оптимизацию антикоагулянтной терапии; 2) тромболитический; 3) транскатетерные манипуляции и 4) хирургическое репротезирование клапана. Дана сравнительная характеристика хирургического и тромболитического методов восстановления функции клапанов. Ранее основным методом лечения обструктивного тромбоза было повторное хирургическое вмешательство. Однако благодаря современным успехам фармакологии возрастает актуальность медикаментозной тромботической терапии тромбоза протеза клапана. В частности, рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской сердечной ассоциации 2020 года предлагают альтернативный подход к этим методам в зависимости от клинических факторов, степени обструкции клапана, сопутствующих заболеваний и гемодинамического статуса пациента. Освещены факторы, влияющие на выбор метода ведения пациентов с тромбозом протеза клапана. Материал проиллюстрирован случаем успешного тромболитического у пациента с тромбозом аортального и митрального клапанов.

Ключевые слова: дисфункция механических клапанов сердца, тромбоз протеза клапана, системный тромболитический.

I. Karnialiuk, S. Aliakseychik, S. Verzhinsky, I. Vinogradova

THROMBOSIS OF MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVES – PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

The main causes of mechanical valve dysfunction are: 1) thrombosis; 2) fibrous ingrowth of pannus; 3) infective endocarditis. Clinical and diagnostic criteria for identifying the cause of prosthesis dysfunction include the timing and rate of development of dysfunction, the presence of signs of systemic inflammation (CRP, rheumatoid factor, positive blood culture) or, conversely, insufficient anticoagulation and thrombosis (low INR, increased levels of D-dimers). Current methods of treating prosthetic thrombosis include: 1) optimization of anticoagulant therapy; 2) thrombolysis; 3) transcatheter manipulations; and 4) surgical valve replacement. A comparative description of surgical and thrombolytic methods of restoring valve function is given. Previously the main method of treating obstructive thrombosis was repeated surgery. However, thanks to modern advances in pharmacology, the relevance

of drug thrombotic therapy for prosthetic valve dysfunction is increasing. For instance, the 2020 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines suggest an alternative approach to these techniques depending on clinical factors, degree of valve obstruction, comorbidities, and hemodynamic status of the patient. Factors influencing the choice of management method for patients with prosthetic valve thrombosis are highlighted. The material is illustrated by a case of successful thrombolysis in a patient with thrombosis of the aortic and mitral valves.

Key words: *dysfunction of mechanical heart valves, prosthetic valve thrombosis, systemic thrombolysis.*

Введение – обзор проблемы. Механические протезы клапанов сердца, хотя и более долговечны, чем биопротезы, но более тромбогенны и требуют пожизненной антикоагулянтной терапии. Одним из грозных осложнений у пациентов с механическими клапанами сердца является тромбоз клапана, приводящий к его дисфункции.

Проблемы, связанные с этим осложнением, имеют два основных аспекта:

- проведение дифференциальной диагностики дисфункции механического протеза для определения его причины;
- определение лечебных мероприятий при подтверждении тромбоза клапана.

Причиной дисфункции механического клапана может быть: 1) тромбоз; 2) фиброзное врастание паннуса; 3) инфекционный эндокардит.

Под тромбозом протеза клапанов сердца принято понимать любой тромбоз, развившийся внутри или вблизи имплантированного протеза, который влияет на его нормальное функционирование. Паннус – объемное образование на протезе клапана сердца, вызванное разрастанием соединительной ткани с последующей инфильтрацией эндотелиальными клетками, миофибробластами и клетками хронического воспаления вокруг протеза. Инфекционный эндокардит искусственного клапана сердца – инфекционное воспаление ранее имплантированных искусственных клапанов сердца различными возбудителями.

Диагностика оценки тяжести и определения причины дисфункции механического клапана сердца включает оценку клинической картины, а также инструментальные и лабораторные методы диагностики. В клинической картине дисфункции протеза ведущее значение имеют признаки нарастания сердечной недостаточности. Кроме того, наблюдается трансформация аускультативной картины: ослабление

тона открытия и закрытия клапана, появление систолического или диастолического шума. Характер шума зависит от локализации пораженного клапана и характера нарушения его работы.

Золотым стандартом диагностики дисфункции клапана является эхокардиографическое исследование. Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) полезна для выявления наличия и степени обструкции и регургитации на клапане, но не позволяет отличить паннус от тромба. Это различие можно более точно оценить с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). Кроме того, именно транспищеводное исследование показано для диагностики вегетаций при инфекционном эндокардите. В последние годы часто используют метод видеофлюороскопии (иногда ее называют кинофлюороскопией) искусственного клапана. Видеофлюороскопия особенно полезна для оценки механической дисфункции запирающего элемента искусственного клапана. В настоящее время этот метод рекомендован для диагностики степени и причины дисфункции клапана наряду с эхокардиографией. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) должна быть выполнена всем пациентам с подозрением на дисфункцию протеза. У пациентов с клиническими симптомами или признаками, которые предполагают дисфункцию клапана, необходимы дополнительные методы визуализации с помощью ЧПЭхоКГ, компьютерной томографии сердца или видеофлюороскопии, даже если ТТЭхоКГ не показывает дисфункцию клапана [1, 2].

При определении причины дисфункции клапана необходимо учитывать отличительные особенности заболеваний, которые стали его причиной. Формирование паннуса, как правило, происходит через много лет после механической замены клапана, в отличие от тромба, который может возникнуть в любое время.

□ Случай из практики

Паннус чаще связан с механическими клапанами в аортальной позиции, но может возникать и в сочетании с любыми механическими клапанами. Обструкция, вызванная паннусом, имеет тенденцию развиваться медленно с течением времени, а появление симптомов обычно более постепенное. Обструкция, связанная с тромбом, обычно протекает более остро. Тромбообразование на имплантированном устройстве может произойти в любой временной промежуток послеоперационного периода, но в основном колеблется в интервале от 6 недель до 13 лет [3]. Неадекватная антикоагулянтная терапия варфарином должна вызвать подозрение на тромб. При тромбозе протеза возможно развитие тромбоэмболических осложнений с источником из тромбированного клапана. Инфекционный эндокардит имеет четкие клинические диагностические критерии, связанные с признаками системного инфекционного воспалительного процесса и иммунного ответа. При эндокардите также возможны тромбоэмболические осложнения.

Дополнительные методы обследования позволяют провести верификацию диагноза. Лабораторные методы могут выявить признаки системного воспалительного ответа (лейкоцитоз с изменениями формулы, повышение уровней СОЭ и С-РБ, прокальцитонина или пресептина, положительный посев крови) и системного иммунного ответа (ревматоидный фактор). Доводом в пользу тромбоза протеза является присутствие признаков недостаточной антикоагуляции (МНО ниже целевых показателей) и повышение уровня D-димеров. Однако даже с использованием всех современных методов обследования не всегда удастся точно провести дифференцировку между тромбозом и паннусом. В таком случае по умолчанию ситуацию следует рассматривать в аспекте развития тромбоза, потому что в этом случае дисфункция клапана может прогрессировать с непредсказуемой скоростью и нести угрозу жизни пациенту. Кроме того, есть риск развития тромбоэмболических осложнений.

Лечебная тактика при тромбозе клапана может включать 1) оптимизацию антикоагулянтной терапии; 2) тромболизис; 3) транскатетерные манипуляции и 4) хирургическое репротезирование клапана. При обструктивном тромбозе оптимизации антикоагулянтной терапии недостаточно, всегда должен быть рассмот-

рен метод восстановления функции клапана. Ранее основным методом лечения обструктивного тромбоза было повторное хирургическое вмешательство, которое, по данным ряда исследований, имеет несколько преимуществ перед медикаментозным лечением: лучший гемодинамический результат (81 % против 70,9 %), более низкая частота тромбоэмболических событий (1,6 % против 16 %) и больших кровотечений (1,4 % против 5 %), а также меньшее количество рецидивов тромбозов (7,1 % против 25,4 %) [4]. Однако благодаря современным успехам фармакологии на фоне ограниченной доступности неотложной кардиохирургической помощи возрастает актуальность медикаментозной тромботической терапии дисфункции протеза клапана [5].

При этом оптимальная тактика лечения остается предметом дискуссий. В настоящее время признано, что при обструктивном тромбозе клапана (ОТК) план ведения должен быть индивидуализирован в соответствии с клиническим сценарием [1, 6]. В настоящее время рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2021 года отдают предпочтение (рекомендации класса I) по хирургическому лечению ОТК у пациентов в критическом состоянии без серьезных сопутствующих заболеваний [2]. Тромболизис, в качестве показателя класса IIa, следует рассматривать при правосторонних ОТК или когда хирургическое вмешательство слишком рискованно или недоступно. Для сравнения, рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской сердечной ассоциации (ACC/AHA) 2020 года предлагают рекомендации класса I либо для тромболитической терапии, либо для хирургического вмешательства в зависимости от клинических факторов, степени обструкции клапана, сопутствующих заболеваний и гемодинамического статуса пациента при поступлении [1, 6]. Доводы в пользу выбора тактики ведения пациентов перечисленные в рекомендациях ACC/AHA 2020 представлены в таблице 1.

Могут отличаться также подходы к дозировке и схеме введения тромболитических препаратов. В соответствии с рекомендациями ACC/AHA 2020, медленная низкодозированная схема тромболизиса является оптимальной, позволяя достичь высокой эффективности при низком риске больших кровотечений. Эта схема подразумевает сверхмедленную

Таблица 1. Факторы, влияющие на выбор стратегии ведения пациентов с тромбозом протеза клапана

В пользу хирургического лечения	В пользу тромболизиса
Возможность ургентного лечения в опытном хирургическом центре	Отсутствие доступного опытного хирургического центра
Низкий хирургический риск	Высокий хирургический риск
Противопоказания к тромболизису	Отсутствие противопоказаний к тромболизису
Повторный тромбоз клапана	Впервые возникший тромбоз клапана
ХСН NIIA IV	ХСН NIIA I-III
Большой размер тромба ($> 0,8 \text{ см}^2$)	Малый размер тромба ($< 0,8 \text{ см}^2$)
Тромбоз левого предсердия	Отсутствие тромба левого предсердия
Сопутствующая ИБС и необходимость реваскуляризации	Отсутствие необходимости реваскуляризации
Поражение других клапанов	Нет поражения других клапанов
Высокая вероятность паннуса	Высокая вероятность тромбоза
Выбор пациента	Выбор пациента

инфузию (в течение 25 часов) низких доз рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (ТАП) в дозе 25 мг [6, 7]. В рекомендациях ESC 2021, в свою очередь, предлагается схема с использованием ТАП в дозировке 10 мг внутривенно болюсно с последующей инфузией 90 мг в течение часа [2]. Введение ТАП прикрывается нефракционированным гепарином (НФГ). Возможно также введение стрептокиназы 1,5 млн единиц в течение 60 мин без использования НФГ.

Учитывая, что в литературе нет единого мнения относительно наилучшего режима фибринолитической терапии, ряд авторов предлагает использовать терапевтическую стратегию с использованием двух типов протоколов. У пациентов с гемодинамической нестабильностью отдавать предпочтение «спасательному» фибринолизу с использованием «короткого протокола», в то время как у пациентов со стабильной гемодинамикой использовать сверхмедленную низкодозовую схему [6, 8]. После успешной тромболитической терапии следует назначать варфарин и внутривенное введение нефракционированного гепарина до тех пор, пока МНО не достигнет 3–4 для протезов аортального клапана и 3,5–4,5 для митральных протезов.

Проблему представляют пациенты, у которых тромболитическая терапия частично успешна (клапанный градиент улучшается, но не нормализуется). Варианты включают как подкожное введение нефракционированного гепарина два раза в день для достижения АЧТВ, превышающего контрольное значение в 1,5–2 раза на протяжении двух-трех недель, так и выполнение оперативного вмешательства. Операция

может быть выполнена через 24 часа после прекращения инфузии ТАП или через 2 часа после нейтрализации фибринолитической активности ингибиторами протеазы [1].

Транскатетерная манипуляция с застрявшей створкой механического клапана является еще одним вариантом лечения для лиц с противопоказаниями к тромболитической терапии и чрезмерным хирургическим риском или в качестве перехода к хирургическому вмешательству. Однако до настоящего времени не существует никаких указаний о том, когда и как использовать транскатетерные методы [1].

Приводим наше клиническое наблюдение. Пациент Б., 32 лет, поступил в кардиологическое отделение 10-й городской клинической больницы г. Минска 8.05.2024 с клинической картиной декомпенсации сердечной деятельности. При поступлении жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, учащенное сердцебиение. Ухудшение состояния в течение двух недель. В анамнезе – хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), митрально-аортальный порок, операция протезирования митрального и аортального клапанов механическими протезами с пластикой левого предсердия в 2009 году. Признает периодическое нарушение приема варфарина, в том числе в течение последнего месяца. При объективном осмотре обращает на себя внимание изменение аускультативной картины: тоны работы аортального клапана не прослушиваются, грубый систолический шум с эпицентром над аортой, тоны работы митрального клапана приглушены. По экстренным показаниям была выполнена трансторакальная ЭхоКГ.

Таблица 2. ЭхоКГ показатели пациента Б. при поступлении в отделение

Показатель	Значение
Аортальный клапан (АК)	Протез Площадь эффективного отверстия 0,5 см ² Максимальная скорость 5,6 м/сек Максимальный градиент 126 мм Hg Средний градиент 75 мм Hg Регургитация 2–3 степень Объем регургитации 28 мл
Митральный клапан (МК)	Протез Площадь эффективного отверстия 1,7 см ² Максимальный градиент 22 мм Hg Регургитация 2 ст.
Клапан легочной артерии (КЛА)	Максимальная скорость 0,7 м/с Максимальный градиент 2 мм Hg Давление в легочной артерии (ДЛА) 41,4 мм Hg
Трикуспидальный клапан (ТК)	Регургитация 2 ст Объем регургитации 21 мл ДЛА сист. 65 мм Hg
Левое предсердие (ЛП)	Передне-задний размер 47 мм Объем 73 мл
Левый желудочек (ЛЖ)	Конечно-диастолический размер (КДР) 49 мм Конечно-диастолический объем (КДО) 123 мл (В-режим) Фракция выброса (ФВ) 50 % (В-режим)
Локальная сократимость	Гипокинез базального передне-перегородочного, базального переднего, среднего передне-перегородочного, среднего переднего сегментов левого желудочка
Перикард	Без особенностей
Плевральные полости (ПП)	Жидкость справа 30 мм над диафрагмой, слева 10 мм над диафрагмой

Результаты ЭТТЭхоКГ подтвердили выраженную дисфункцию аортального клапана и умеренную дисфункцию митрального клапана (таблица 2).

Лабораторные данные исключили системный воспалительный ответ, однако подтвердили нарушение антикоагулянтного режима и наличие признаков тромбообразования: МНО – 1,46, Д-димеры 493 мг/мл (при норме 276 мг/мл).

Учитывая острое развитие дисфункции клапана, нарушение приема антикоагулянтов, данные лабораторных показателей, был выставлен диагноз: ХРБС: комбинированный аортально-митральный порок, протезирование митрального и аортального клапанов механическими протезами, пластика левого предсердия (2009). Острая дисфункция протезов аортального и митрального клапанов (тромбоз). Легочная гипертензия. ХСН 2б, NYHA III.

По согласованию с кардиохирургом была выбрана тактика проведения системного тромболиза. Критерии, на основании которых было принято решение в пользу этой тактики, включали: впервые возникший тромбоз, уме-

ренная степень сердечной недостаточности (ФК III NYHA), отсутствие тромба левого предсердия, молодой возраст и отсутствие необходимости реваскуляризации, быстрое развитие дисфункции клапана, что предполагало высокую вероятность тромбоза и наличие свежего тромба. Кроме того, было принято во внимание негативное отношение пациента к повторному хирургическому вмешательству. Для проведения тромболитической терапии и интенсивного наблюдения пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Учитывая тяжелую дисфункцию аортального клапана и тромбоз двух клапанов, было принято решение о тромболизе стандартной дозой с использованием ТАП. Пациенту было введено 10 мг внутривенно болюсом, 50 мг со скоростью 50 мг/час, 40 мг – 20 мг/час. Общая доза составила 100 мг. После окончания тромболиза начато титрование НФГ по стандартному протоколу. Тромболизис прошел без осложнений. К утру у пациента наблюдалось выраженное улучшение клинической картины: исчезновение одышки, появление тонов работы аортального клапана, уменьшение систолического шума.

Таблица 3. ЭхоКГ показатели пациента Б. после тромболизиса

Показатель	Значение	
	10.05.24 (2-е сутки)	20.05.24 (перед выпиской)
АК	Протез Площадь эффективного отверстия 1,4 см ² Максимальная скорость 3 м/сек Максимальный градиент 37 мм Hg Средний градиент 21 мм Hg Регургитация 2–3 степень Объем регургитации 28 мл	Протез Площадь эффективного отверстия 1,4 см ² Максимальная скорость 2,9 м/сек Максимальный градиент 34 мм Hg Средний градиент 20 мм Hg Регургитация 1 степень (подклапанная)
МК	Протез Площадь эффективного отверстия 2,3 см ² Максимальный градиент 19 мм Hg Регургитация 2 ст	Протез Площадь эффективного отверстия 2,3 см ² Максимальный градиент 18 мм Hg Регургитация 1 ст
КЛА	Максимальная скорость 0,7 м/с Максимальный градиент 2 мм Hg Среднее ДЛА 31,9 мм Hg	Максимальная скорость 1 м/с Максимальный градиент 4 мм Hg Среднее ДЛА 30,7 мм Hg
ТК	Регургитация 2 ст Объем регургитации 21 мл ДЛА сист. 48 мм Hg	Регургитация 1 ст Объем регургитации 10 мл ДЛА сист. 47 мм Hg
ЛП	Передне-задний размер 47 мм Объем 73 мл	Передне-задний размер 44 мм Объем 56 мл
ЛЖ	КДР 49 мм КДО 128 мл (В-режим) ФВ 56 % (В-режим)	КДР 37 мм КДО 98 мл (В-режим) ФВ 66 % (В-режим)
Перикард	Без особенностей	Без особенностей
ПП	Без особенностей	Без особенностей

На следующий день пациент был переведен обратно в кардиологическое отделение. Возобновлен прием варфарина с подбором дозы, позволяющей поддерживать МНО в диапазоне от 3,5 до 4,5. Вплоть до достижения целевого МНО продолжалось титрование НФГ. Целевые уровни МНО были достигнуты на 5-й день после тромболизиса.

Контрольные ТТЭхоКГ были выполнены 10.05.24 (на вторые сутки после тромболизиса) и 20.05.24 (перед выпиской). Отмечается полная нормализация внутрисердечной гемодинамики и функции клапанов (таблица 3.)

Пациент выписан на амбулаторный этап лечения 21.06.23 (13 сутки от поступления) с клинической картиной полной компенсации сердечной деятельности. МНО при выписке – 4,21. Заключительный диагноз: ХРБС – комбинированный аортально-митральный порок, протезирование митрального и аортального клапанов механическими протезами (2009) с пластикой левого предсердия. Дисфункция протезов аортального и митрального клапанов (тромбоз). ТЛТ 8.05.24 (ревелиза). Осложнения: ХСН со снижением ФВ ЛЖ (50 %) при поступлении. Двусторонний гидроторакс, разрешение. Стадия 2б, NYHA III (при поступлении). Стадия 2а, NIHA I

при выписке. Легочная гипертензия 2 клиническая группа (ДЛА ср. 30,7 мм Hg).

Представленный случай подтверждает клинический алгоритм диагностики тромбоза механического клапана и иллюстрирует эффективность системного тромболизиса в максимально ранние сроки от развития тромбоза.

Литература

1. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease / C. M. Otto [et al.] // Journal of American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, № 4. – P. e25–e197.
2. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
3. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management / E. Deviri [et al.] // Journal of American College of Cardiology. – 1991. – Vol. 17, № 3. – P. 646–650. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80178-0.
4. Prosthetic heart valve obstruction: thrombolysis or surgical treatment? / M. Bonou [et al.] // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 122–127. – doi: 10.1177/2048872612451169.
5. Тромбоз протеза клапана сердца: современный подход к лечению / Д. В. Шатов [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2017. – Т. 85, № 6(85). – С. 26–29. doi: 10.22141/2224-0586.6.85.2017.111602.

6. *Management of Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis: JACC Review Topic of the Week* / C. E. S. Jiménez [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81, № 21. – P. 2115–2127. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.412.

7. *Ultraslow thrombolytic therapy: a novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcome: the Ultra-slow PROMETEE trial* / M. Özkan [et al.] // *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 170, № 18. – P. 409–18. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.025.

8. *Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations* / R. Roudaut [et al.] // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, № 1. – P. 137–142. doi: 10.1136/hrt.2005.071183.

References

1. *2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease* / C. M. Otto [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 4. – P. e25–e197.

2. *2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease* / A. Vahanian [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.

3. *Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical manage-ment* / E. Deviri

[et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 1991. – Vol. 17, № 3. – P. 646–650. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80178-0.

4. *Prosthetic heart valve obstruction: thrombolysis or surgical treatment?* / M. Bonou [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 122–127. doi: 10.1177/2048872612451169.

5. *Tromboz proteza klapana serdca: sovremennyy podhod k lecheniyu* / D. V. Shatov [et al.] // *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. – 2017. – Vol. 85, № 6(85). – S. 26–29. doi: 10.22141/2224-0586.6.85.2017.111602.

6. *Management of Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis: JACC Review Topic of the Week* / C. E. S. Jiménez [et al.] // *Journal of American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81, № 21. – P. 2115–2127. – doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.412.

7. *Ultraslow thrombolytic therapy: a novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcome: the Ultra-slow PROMETEE trial* / M. Özkan [et al.]. – *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 170, № 18. – P. 409–18. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.025.

8. *Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations* / R. Roudaut [et al.] // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, № 1. – P. 137–142. doi: 10.1136/hrt.2005.071183.

Поступила 16.07.2024 г.