

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2026.2.5>

*A. M. Борис¹, М. А. Савченко¹, Т. В. Асташонок²,
А. В. Савченко², И. В. Суббота²*

ТРОМБОЗ МЕХАНИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь,¹*

*ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии
и гематологии», Минск, Республика Беларусь²*

Хирургическое протезирование клапанов по-прежнему остается одним из основных методов лечения пациентов с тяжелыми клапанными пороками сердца. Тромбоз механических протезов клапанов сердца является самой частой причиной их дисфункции и относится к жизнеугрожающим состояниям. Риск этого осложнения зависит от типа протеза, адекватности проводимой антикоагулянтной терапии, позиции клапана и наличия протромботических состояний. Неадекватная антикоагулянтная терапия с субтерапевтическим уровнем международного нормализованного отношения является наиболее важным фактором риска образования тромбов на протезированных клапанах. В статье описаны клинические признаки обструктивного и необструктивного тромбоза клапанов, а также современные методы его диагностики. Показано, что применение современных визуализирующих методов исследования имеет важное клиническое значение для определения этиологии дисфункции протезированного клапана, проведения дифференциальной диагностики между тромбом и паникусом, а также для выбора дальнейшей лечебной тактики. Основными методами диагностики тромбоза протезированного клапана являются трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография. При их недостаточной информативности применяют мультidetекторную компьютерную томографию. В настоящее время оптимизация антикоагулянтной терапии, тромболизис и хирургическое вмешательство являются основными методами лечения пациентов с данной патологией. Отмечено, что рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность хирургического лечения и тромболитической терапии при тромбозе механических протезов клапанов, недостаточно. Однако имеются доказательства, что применение низкодозовой медленной или сверхмедленной внутривенной инфузии тканевого активатора плазминогена под контролем чреспищеводной эхокардиографии приводит к высокой эффективности тромболизиса с низким уровнем осложнений и летальности.

Ключевые слова: *тромбоз, механические протезы клапанов сердца, трансторакальная эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография, мультidetекторная компьютерная томография, тромболизис, хирургическое лечение.*

*A. M. Borys, M. A. Savchenko, T. V. Astashonak,
A. V. Savchenko, I. V. Subbota*

MECHANICAL PROSTHETIC HEART VALVE THROMBOSIS IN CLINICAL PRACTICE

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,¹
Minsk Scientific and Practical Center for Surgery,
Transplantology and Hematology Minsk, Republic of Belarus²*

Surgery plays a central role in the management of acquired valvular heart disease. Prosthetic valve thrombosis is a rare but serious life-threatening complication of valve replacement, most often encountered with mechanical prostheses. The risk of valve thrombosis depends on the type of prosthesis, the adequacy of anticoagulant therapy, the position of the valve and the presence

of prothrombotic conditions. Inadequate level of anticoagulation is the most important factor involved in the pathogenesis of prosthetic valve thrombosis. The severity of symptoms highly depends on the degree of valve obstruction caused by the prosthetic valve thrombosis. Multimodality imaging is crucial in the diagnosis and management of prosthetic heart valve thrombosis and also for differential diagnosis between thrombus and pannus. Optimization of anticoagulant therapy, thrombolysis and surgical intervention are the main methods of treatment of patients with valve thrombosis. Thrombolytic therapy has become an alternative to surgery in the treatment of obstructive prosthetic valve thrombosis in recent years. The use of low-dose slow or ultra-slow intravenous infusion of tissue plasminogen activator under the control of transesophageal echocardiography leads to high efficiency of thrombolysis with a low level of complications and mortality. The efficacy and safety of thrombolysis compared to surgery should be confirmed with the results of large observational and randomized trials.

Key words: *thrombosis, mechanical prosthetic heart valve, transthoracic echocardiography, transesophageal echocardiography, multidetector computer tomography, thrombolysis, surgery.*

Хирургическое протезирование клапанов по-прежнему остается одним из основных методов лечения пациентов с тяжелыми клапанными пороками сердца. Из-за длительного срока службы механические протезы клапанов сердца (МПК) чаще всего применяются у более молодых пациентов, нуждающихся в замене митрального и/или аортального клапанов. Они более долговечны, чем биологические клапаны, но из-за высокой тромбогенности требуют пожизненного применения антикоагулянтов [1].

Тромбоз МПК является самой частой причиной их дисфункции, относится к жизнеугрожающим состояниям и встречается с частотой от 0,1 до 5,7 % в год для левосторонних клапанов и до 20 % в год для протезированных клапанов в трикуспидальной позиции. Реальная частота тромбоза МПК может быть выше, так как многие пациенты имеют малосимптомную клиническую картину, а рутинное проведение эхокардиографии рекомендуется прежде всего пациентам, имеющим клинические или инструментальные признаки дисфункции протезов на момент выписки из стационара. Риск тромбоза МПК зависит от типа протеза, адекватности проводимой антикоагулянтной терапии, позиции клапана (право- или левостороннее), наличия протромботических состояний (беременность, фибрилляция предсердий, левожелудочковая дисфункция) [2–4].

Осложнение чаще развивается в течение первых трех месяцев после хирургического вмешательства у пациентов, перенесших протезирование митрального и/или трикуспидального клапанов [1, 3, 5]. Кроме тромбоза дисфункция протезированного клапана может быть вызвана разрастанием паннуса, инфекционным эндокардитом или сочетанием этих причин [6].

Из трех типов механических клапанов сердца (шаровые, наклонные диски и двустворчатые) в кардиохирургической практике чаще всего применяют различные модификации двустворчатых протезов, обеспечивающих более физиологиче-

ское движение крови. Высокое напряжение сдвига может приводить к повреждению клеток крови, адсорбции белка, активации и адгезии тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, образованию тромбов и/или паннуса на протезированном клапане. Однако основной причиной тромбоза протезов наряду с другими факторами риска остается неадекватная антикоагулянтная терапия [7, 8].

Клиника. Клинические проявления тромбоза МПК зависят от остроты и степени возникшей дисфункции (обструкции клапана и/или регургитации) [9]. Обструктивный тромбоз МПК проявляется симптомами и признаками декомпенсации сердечной недостаточности (одышка, ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость, утомляемость), а при поздней диагностике может развиться клиническая картина кардиогенного шока. Необструктивный тромбоз протезированного клапана часто протекает бессимптомно и диагностируется случайно. При аускультации сердца признаком дисфункции искусственного клапана может стать приглушение или отсутствие щелчков его открытия и закрытия, а также появление новых шумов, связанных с патологической регургитацией [1, 10]. Первыми клиническими признаками тромбоза МПК могут стать системные и церебральные кардиоэмболические осложнения, а также внезапная сердечная смерть. Наиболее частым проявлением эмболий из левых отделов сердца являются острые ишемические инсульты. Тромбоз правосторонних протезов (трикуспидального или легочного) может вызвать легочную эмболию. При наличии лихорадки, ознобов, бледности и желтухи необходимо исключать инфекционный эндокардит и гемолитическую анемию [3].

Ранняя послеоперационная дисфункция МПК обычно связана с техническими проблемами во время хирургического вмешательства или присоединением инфекции (параклапанная регургитация, эндокардит, несоответствие «протез-пациент»). Развитие поздней дисфункции протезированного клапана (тромбоз и/или паннус) в большей сте-

пени зависит от типа, тромбогенности и позиции используемого протеза, а также факторов, связанных с пациентом: комплаентности к антикоагулянтной терапии, степени гипокоагуляции, наличием признаков гиповолемии и др. [11].

Диагностика. Для определения локализации и тяжести гемодинамических изменений, связанных с тромбозом МПК, применяют различные методы визуализации, позволяющие определить нарушения подвижности створок протеза, увеличение трансклапанного градиента, наличие регургитации и непосредственно тромбов. Основными методами диагностики тромбоза протезированного клапана являются трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография. При их недостаточной информативности применяют мультidetекторную компьютерную томографию (МДКТ). С целью визуализации створок искусственных клапанов и оценки их подвижности также может применяться кинофлюороскопия. Применение данных визуализирующих методов исследования имеет важное клиническое значение для определения этиологии дисфункции протезированного клапана и дальнейшей лечебной тактики: при наличии тромбоза применяют антикоагулянты, тромболитики или хирургическое вмешательство, при выявлении паннуса эффективным является только оперативное лечение.

В качестве первого шага при обследовании пациентов с подозрением на тромбоз МПК целесообразно проведение трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭХОКГ) с определением на протезированном клапане трансклапанных градиентов давления, эффективной площади отверстия и их оценкой в динамике по сравнению с послеоперационными показателями. В последующем для верификации причины дисфункции МПК, оценки степени обструкции и исключения инфекционного эндокардита применяют чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭХОКГ) и/или МДКТ. Выбор между ЧП-ЭХОКГ и МДКТ в качестве второго диагностического шага зависит от их доступности, результатов предыдущих исследований, типа и расположения механического клапана. Для пациентов с митральными, трикуспидальными и однодисковыми МПК независимо от их локализации наибольшую информативность в диагностике тромбоза дает ЧП-ЭХОКГ. У пациентов с протезами в аортальной и легочной позициях (кроме однодисковых клапанов) предпочтение в диагностике может быть отдано МДКТ. При субоптимальной визуализации сердца при проведении ТТ-ЭХОКГ для оценки трансклапанных градиентов применяют ЧП-ЭХОКГ [4].

Двухмерная (2D) и трехмерная (3D) эхокардиография позволяет в реальном времени оценить состояние протезированных клапанов сердца,

подвижность створок, наличие дополнительных образований (тромбов, вегетаций). Однако существенные отличия акустических свойств материала механического клапана от акустических свойств окружающих тканей могут вызывать закономерные трудности в диагностике дополнительных образований из-за искажения изображения, появления акустической тени и реверберации. Углы открытия и закрытия механического протеза в митральной позиции вне зависимости от типа клапана при проведении трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии можно довольно точно определить в 85 % и 100 % случаев соответственно. При оценке подвижности створок протезированного клапана в аортальной позиции диагностическая точность трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии снижается и для однодисковых клапанов составляет 40 % и 77 % соответственно, а у пациентов с двустворчатыми протезами – 13 % и 35 % соответственно [12].

Считается, что в пользу обструкции МПК свидетельствует увеличение среднего трансклапанного градиента давления более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем (или увеличение более 10 мм рт. ст. на аортальном протезе) при отсутствии других причин для увеличения сердечного выброса (анемии, лихорадки, тиреотоксикоза) [13]. Чувствительность и специфичность ТТ-ЭХОКГ в диагностике тромбоза митрального протеза составляет примерно 75 % и 57 % соответственно [14]. Эхокардиографические признаки вероятной и достоверной обструкции митрального протеза приведены в таблице 1 [3, 4, 6, 9, 10]. Необходимо помнить, что при тахикардии диастолическое наполнение снижается, что может приводить к повышению трансклапанного градиента на протезе в митральной позиции. Поэтому у пациентов с анемией, лихорадкой, тиреотоксикозом требуется проведение дифференциальной диагностики с тромбозом протезированного клапана [15].

Эхокардиографические признаки обструкции механического протеза клапана сердца в аортальной позиции представлены в таблице 2 [3, 4, 6, 9, 10].

Время ускорения (АТ) – это временной интервал от начала систолического кровотока до максимальной его скорости. ЕТ – общее время выброса левого желудочка, измеряемое от начала и до конца систолического кровотока. Отношение АТ/ЕТ более 0,37 свидетельствует об обструкции клапана (чувствительность – 96 %, специфичность – 82 %) [16]. Индекс доплеровской скорости (DVI) рассчитывается как отношение измеренного в импульсно-волновом режиме интеграла скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ (VTI Lvot) к измеренному в непрерывно-волновом режиме интегралу скорости кровотока на протезирован-

Таблица 1. Эхокардиографические признаки обструкции механического протеза клапана сердца в митральной позиции

Показатель	Признаки вероятной обструкции	Признаки достоверной обструкции
Максимальная скорость (Vmax)	1,9–2,5 м/с	> 2,5 м/с
Средний градиент давления	6–10 мм рт. ст.	> 10 мм рт. ст.
Индекс доплеровской скорости (DVI)	2,2–2,5	> 2,5
Эффективная площадь отверстия (EOA)	1–2 см ²	< 1 см ²
Время полуспада градиента давления	130–200 мс	> 200 мс

Таблица 2. Эхокардиографические признаки обструкции механического протеза клапана сердца в аортальной позиции

Показатель	Признаки вероятной обструкции	Признаки достоверной обструкции
Максимальная скорость (Vmax)	3–3,9 м/с	> 4 м/с
Средний градиент давления	20–34 мм рт. ст.	> 35 мм рт. ст.
Индекс доплеровской скорости (DVI)	0,25–0,34	< 0,25
Эффективная площадь отверстия (EOA)	0,8–1,1 см ²	< 0,8 см ²
Время ускорения (AT)	80–100 мс	> 100 мс
Отношение времени ускорения/время выброса левого желудочка (AT/ET)	0,32–0,37	> 0,37

ном клапане (VTI Jet). Индекс доплеровской скорости (DVI) < 0,25 с чувствительностью 59 % и специфичностью 100 % свидетельствует об обструкции клапана [6, 9].

Цветовое доплеровское эхокардиографическое картирование дает возможность оценить поток на протезированном клапане, а также определить наличие патологической регургитации, которая может быть трансклапанной (центральной) и параклапанной. Патологическая центральная клапанная регургитация чаще встречается при применении биологических протезов, однако может развиваться и на механическом клапане из-за вегетаций, тромба или паннуса. Причинами параклапанной регургитации чаще являются несостоятельность хирургического шва и инфекционный эндокардит. Применение трехмерной 3D ЧП-ЭХОКГ с доплерографией улучшает диагностику и оценку степени протезной регургитации.

Трехмерная ЧП-ЭХОКГ в реальном времени открывает новые перспективы в диагностике тромбоза протезированных клапанов сердца (особенно митрального) и, по сравнению с двухмерной, обеспечивает более точную визуализацию механических структур клапана, позволяя диагностировать наличие тромба, паннуса или вегетаций. По сравнению с ТТ-ЭХОКГ, трехмерная ЧП-ЭХОКГ имеет более высокую чувствительность в диагностике обструкции МПК (20 % и 81 % соответственно) и может точнее оценить площадь эффективного отверстия протезированного аортального клапана (EOA) [17–19]. Хуже при проведении данного исследования могут визуализироваться аортальный и трехстворчатый клапаны и желудочковая сторона митрального протеза. Некоторые трудности при реконструкции изображения

могут возникнуть у пациентов с фибрилляцией предсердий [20].

Стресс-эхокардиография может быть полезной в случаях неопределенного диагноза, когда оценка увеличенного транспротезного градиента коррелирует с появлением симптомов. Значительное увеличение среднего градиента на протезированном клапане (более 20 мм рт. ст. для аортального протеза и более 12 мм рт. ст. для митрального протеза) предполагает его обструкцию [18].

МДКТ в диагностике дисфункции МПК позволяет адекватно оценить структурные и функциональные патологические изменения протезированных клапанов (особенно аортального и клапана легочной артерии), дополняет эхокардиографию в диагностике причины обструкции механического протеза (паннус или тромб) и не имеет явных преимуществ в обнаружении вегетаций или парепротезной регургитации. Однако МДКТ дает мало информации у пациентов с однодисковыми протезированными клапанами из-за их плохой визуализации [20].

У любого пациента с подозрением на тромбоз МПК необходимо проведение дифференциальной диагностики с инфекционным эндокардитом. В некоторых случаях кроме проведения клинко-лабораторных исследований для исключения типичной инфекции и бактериемии с целью верификации диагноза может потребоваться выполнение повторной ЧП-ЭХОКГ или позитронно-эмиссионная томографии (при возможности). Из-за большого количества артефактов и низкой информативности применение магнитно-резонансной томографии для диагностики патологии механических протезов клапанов сердца ограничено [3, 4].

Проведение дифференциальной диагностики между тромбом и паннусом вызывает большие трудности и требует учета клинико-анамнестических данных пациента. Тромбоз клапана может случиться в любое время, но чаще всего происходит вскоре после оперативного вмешательства, протекает остро и чаще локализуется на митральном протезированном клапане. Одной из важнейших причин развития тромбоза является неадекватная антикоагулянтная терапия с неудовлетворительным контролем уровня международного нормализованного отношения (МНО). При проведении ЧП-ЭХОКГ тромб часто локализуется на створках механического протеза и нарушает их подвижность, может иметь большие размеры и низкую эхогенность, сравнимую с эхогенностью миокарда, при проведении МДКТ имеет более низкий коэффициент ослабления рентгеновского излучения (менее 90 единиц Хаунсфилда (HU)).

Образование паннуса, как правило, происходит на протезированном клапане в аортальной позиции через год и более (чаще спустя 5 лет) после хирургического лечения. Дисфункция клапана развивается постепенно, при выполнении ЧП-ЭХОКГ паннус может иметь небольшие размеры и высокую эхогенность, сравнимую с эхогенностью протезированного клапана. В некоторых случаях эхокардиографически он может не визуализироваться. Для паннуса более характерно нормальное движение створок клапана с признаками увеличения трансклапанных градиентов. При коэффициенте ослабления рентгеновского излучения по данным МДКТ более 145 HU причиной дисфункции протезированного клапана чаще является паннус и тромболизис не эффективен [21–23].

Неадекватная антикоагулянтная терапия с субтерапевтическим уровнем МНО является наиболее важным фактором, приводящим к тромбозу МПК. Согласно современным рекомендациям целевое МНО у пациента с механическим протезом в аортальной позиции должно быть 2,5 (2,0–3,0) при отсутствии факторов риска тромбоемболий (фибрилляция предсердий, предшествующая тромбоемболия, состояния гиперкоагуляции, тяжелая левожелудочковая недостаточность, систолическая дисфункция). У пациентов с факторами риска тромбоемболий и протезами в аортальной позиции, а также для всех пациентов с митральными МПК независимо от факторов риска целевой уровень МНО должен составлять 3,0 (2,5–3,5). Лицам, имеющим показания к антитромбоцитарной терапии (например, инсульт или другие тромбоемболические осложнения), после оценки риска кровотечений к лечению целесообразно добавить низкие дозы аспирина [3].

Лечение. В настоящее время основными вариантами лечения тромбоза МПК являются:

оптимизация антикоагулянтной терапии, тромболизис и хирургическое вмешательство (тромбэктомия или замена клапана). Транскатетерные манипуляции применяются редко при невозможности или неэффективности других методов лечения. Тактика ведения пациентов зависит от локализации искусственного клапана (левосторонний или правосторонний), клинической картины, размеров тромбов и степени клапанной обструкции, риска осложнений тромболитической терапии или хирургического вмешательства. Успешный тромболизис позволяет пациенту избежать повторной операции, имеющей более высокий риск смерти, но увеличивает риски кардиоэмболий (15 % пациентов с тромбозом левосторонних МПК), кровотечений (примерно у 5 % пациентов) и рецидивирующих тромбозов. Таким образом, ни один из вариантов лечения не является идеальным [24]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов оперативное лечение показано пациентам с обструктивным тромбозом МПК, которые находятся в критическом состоянии (тяжелая сердечная недостаточность, кардиогенный шок) и не имеют серьезных сопутствующих заболеваний. Тромболизис рекомендуют применять при правосторонних тромбозах МПК, а также в случаях, когда хирургическое вмешательство чрезмерно рискованно или невозможно. Американские кардиологические сообщества в зависимости от клинических факторов и хирургического опыта в качестве рекомендаций класса I (благоприятно, полезно и эффективно) рекомендуют при обструктивных тромбозах МПК либо тромболитическую терапию с медленной инфузией тромболитика в низкой дозе, либо хирургическое вмешательство [3, 4].

Рандомизированных контролируемых проспективных исследований, сравнивающих хирургическую тактику и тромболитическую терапию при тромбозах МПК, недостаточно, однако показано, что проведение последовательных сеансов медленного внутривенного введения тромболитиков под контролем ЧП-ЭХОКГ может приводить к успешному разрешению тромбоза клапанов с низким риском осложнений. Эффективность и безопасность тромболитической терапии при тромбозе протезированных клапанов изучались в нескольких исследованиях и зависят прежде всего от размера тромба, определяемого при проведении ЧП-ЭХОКГ, и наличия в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения. Увеличение размера тромба на 1 см^2 по сравнению с пациентами, у которых размер тромба составил $< 0,8 \text{ см}^2$, повышало риск осложнений в 2,4 раза, а наличие инсульта в анамнезе приводило к росту риска осложнений в 4,5 раза [25].

В одноцентровом проспективном когортном исследовании TROIA у 182 пациентов с 220 эпизодами тромбоза МПК с 1993 по 2009 год под контролем ЧП-ЭХОКГ оценивали эффективность и безопасность разных схем тромболизиса. В группе I проводили быструю инфузию стрептокиназы (трехчасовая инфузия 1,5 млн единиц стрептокиназы, при необходимости повторяли инфузию один раз через 24 часа, максимальная общая доза – 3 млн единиц). В группе II стрептокиназу вводили медленно (инфузия в течение 24 часов 1,5 млн единиц стрептокиназы, при необходимости повторяли инфузию один раз через 24 часа, максимальная общая доза – 3 млн единиц). В группе III проводили полнодозовую инфузию тканевого активатора плазминогена (t-PA) (пятичасовая инфузия 90 мг t-PA после болюса 10 мг, при необходимости повторяли инфузию один раз через 24 часа, максимальная общая доза – 200 мг). В группе IV медленно вводили половинную дозу t-PA без болюса (шестичасовая инфузия 50 мг t-PA без болюса, при необходимости повторяли инфузию через 24 часа до 3 раз, максимальная общая доза – 150 мг). В группе V проводили медленную инфузию низкой дозы t-PA (шестичасовая инфузия 25 мг t-PA без болюса, при необходимости повторяли инфузию через 24 часа до 6 раз, максимальная общая доза – 150 мг) [23].

Тромболизис применяли в качестве терапии первой линии пациентам с обструктивным тромбозом или с необструктивным тромбом размером ≥ 10 мм или наличием в анамнезе недавней тромбоэмболии. Стабильных пациентов с ишемическим инсультом (21 эпизод), получающих антикоагулянтную терапию, включали в исследование через 3 недели после развития инсульта после проведения контрольной нейровизуализации. Абсолютными считали следующие противопоказания к тромболитической терапии: тромб в полости левого предсердия, недавний (менее 3 недель) ишемический инсульт, геморрагический инсульт в анамнезе, ранний (менее 4 дней) послеоперационный период, недавняя (менее 4 дней) травма, геморрагический диатез, МНО > 3 , внутричерепное образование, расслоение аорты. Относительными противопоказаниями к тромболизису были острая желудочная или дуоденальная язва, артериальное давление $> 180/110$ мм рт. ст., МНО 2–3, недавнее (менее 4 недель) внутреннее кровотечение, применение стрептокиназы в анамнезе (от 5 дней до 2 лет), недавняя сердечно-легочная реанимация, инфекционный эндокардит, геморрагическая ретинопатия, перикардит. Не являлись противопоказаниями к проведению тромболитической терапии изолированный тромбоз ушка левого предсердия, острый (менее 4 часов) или перенесенный ранее (более 3 недель) ишемический инсульт, МНО < 2 , поздний

(более 4 дней) послеоперационный период, беременность [23].

Конечными точками в исследовании были успешность тромболизиса, внутрибольничная летальность и нефатальные осложнения. Общий показатель успешности тромболизиса составил 83,2 % и существенно не отличался в исследуемых группах I–V (68,8 %, 85,4 %, 75 %, 81,5 % и 85,5 % соответственно, $P = 0,46$). Общий показатель осложнений во всех группах составил 18,6 % и был схожим у пациентов групп I–IV (37,5 %, 24,4 %, 33,3 % и 29,6 % соответственно, $P > 0,05$ для каждого сравнения). Достоверно ниже число осложнений было в группе V (10,5 %, $P < 0,05$ для каждого сравнения). Комбинированный показатель летальности и нефатальных осложнений также были ниже в группе V. По данным многофакторного анализа предикторами летальности пациентов и нефатальных серьезных осложнений были любые режимы тромболитической терапии, отличные от группы V (коэффициенты шансов для групп I–IV: 8,2, 3,8, 8,1 и 4,1 соответственно, $P < 0,05$ для каждой) и наличие в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки (коэффициент шансов 3,5, $P = 0,011$). В группе V также не было зарегистрировано случаев летальных исходов. Таким образом, в исследовании TROIA было продемонстрировано, что по сравнению с более высокими дозами или быстрыми инфузиями стрептокиназы или t-PA медленная (6 часов) и низкодозовая (25 мг) инфузия тканевого активатора плазминогена (t-PA), повторяемая по мере необходимости без болюса, обеспечивает эффективный и безопасный тромболизис у пациентов с обструктивным и необструктивным тромбозом МПК и позволяет достоверно уменьшить количество нефатальных серьезных осложнений без увеличения риска смерти [23].

Медленная шестичасовая инфузия 25 мг t-PA оказалась эффективной (достигнут полный лизис тромба) также у всех 24 беременных женщин с тромбозом МПК. Средняя доза тканевого активатора плазминогена составила $48,7 \pm 29,5$ мг (диапазон 25–100 мг). Были зафиксированы один случай плацентарного кровотечения с преждевременными родами на 30-й неделе и одно небольшое кровотечение [26].

В исследовании PROMETEE у 114 пациентов (средний возраст 49 лет) с тромбозом МПК применяли низкодозовую (25 мг) сверхмедленную (25 часов) инфузию тканевого активатора плазминогена с эффективностью в растворении тромба 90 % и низким уровнем осложнений (0,8 % летальных исходов, 3,3 % несмертельных серьезных осложнений, 2,5 % легких осложнений). Обструктивный тромбоз клапанов был выявлен у 77 (64,2 %) пациентов, необструктивный тромбоз в 43 (35,8 %) случаях. На основании ре-

зультатов ТТ-ЭХОКГ или ЧП-ЭХОКГ при необходимости инфузии тромболитика повторяли до 8 раз (до общей дозы t-PA 200 мг). Среднее количество инфузий t-PA составило 2 (диапазон от 1 до 8). Независимым предиктором неэффективности тромболиза был высокий функциональный класс (III/IV) сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Факторами риска осложнений были: фибрилляция предсердий, большая площадь тромба ($> 1 \text{ см}^2$), высокий функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (наибольшее количество осложнений наблюдалось у пациентов с симптомами IV функционального класса сердечной недостаточности). В этой же категории пациентов был зарегистрирован один случай летального исхода. С учетом полученных результатов был сделан вывод, что проведение сверхмедленной (25 часов) инфузии низкой дозы (25 мг) тканевого активатора плазминогена у пациентов с обструктивным и необструктивным тромбозом МПК связано с довольно высокими показателями эффективности, низким уровнем нефатальных осложнений и летальных исходов, за исключением пациентов с сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA [27]. В каждом из вышеуказанных исследований в качестве антикоагулянта применяли нефракционированный гепарин, инфузию которого приостанавливали во время проведения тромболиза. Необходимость продолжения тромболиза определяли по результатам ЧП-ЭХОКГ, оцениваемым в динамике.

Многие пациенты с тромбозом протезированного клапана могут иметь повышенные уровни протромбинового времени и МНО, которые являются относительными противопоказаниями для проведения тромболиза. Оценка безопасности и эффективности тромболитической терапии у данной категории пациентов представляет большой практический интерес. В одном обсервационном исследовании у 30 пациентов с левосторонним обструктивным тромбозом МПК тромболитическую терапию проводили при уровне МНО в терапевтическом диапазоне или выше его. В исследовании оценивали режимы, время начала и успешность тромболиза, риски кровотечений и ишемического инсульта. Немедленно тромболитическую терапию проводили при тяжелой сердечной недостаточности у гемодинамически нестабильных пациентов (70 % случаев). У остальных участников исследования тромболитическая терапия откладывалась на 24–48 часов (у 16,7 % и 13,3 % пациентов соответственно). При лечении стрептокиназой, урокиназой и тенектеплазой использовали у 76,7 %, 20 % и 3,3 % пациентов соответственно. Болюсная доза была пропущена у 23,3 % пациентов. Обычная инфузионная доза была введена у 43,3 %, а 53,3 % получили инфузию в низкой дозе. Пациенту, которому была

введена тенектеплаза, инфузия не проводилась. Средняя продолжительность инфузии была одинаковой у пациентов, которым были введены обычные и низкие дозы ($32,2 \pm 9,5$ часов против $31 \pm 14,8$ часов соответственно). Среднее МНО составило $3,04 \pm 0,70$ в группе немедленного тромболиза и $2,42 \pm 0,89$ в группе отсроченной тромболитической терапии. У гемодинамически стабильных пациентов, у которых тромболитическую терапию проводили отсроченно, наблюдалась тенденция к уменьшению количества кровотечений без увеличения летальности. По сравнению с лицами, получившими обычную дозу тромболитика, у пациентов, которым была проведена инфузия тромболитика в низкой дозе, число случаев внутримозговых кровоизлияний (7,7 % против 0 %), небольших кровотечений (25,1 % против 12,5 %) и ишемических инсультов (30,7 % против 0 %) было ниже. Результаты исследования показали, что у нестабильных пациентов с левосторонним тромбозом протезированного клапана и высоким МНО при поступлении тромболитическую терапию может рассматриваться в качестве лечебной тактики при невозможности или высоком риске хирургического лечения. Отсроченное на 24–48 часов начало тромболиза у гемодинамически стабильных пациентов связано с более низким риском кровотечений без увеличения летальности, а также с более низкой частотой ишемического инсульта и тенденцией к меньшей частоте кровотечений [28].

Результаты многоцентрового наблюдательно-проспективного исследования HATTUSHA, в которое вошли 158 пациентов с обструктивным тромбозом МПК, продемонстрировало схожую эффективность медленной (6 часов) и/или сверхмедленной (25 часов) инфузии низких доз (25 мг) тканевого активатора плазминогена (чаще требовалось несколько введений) и хирургического лечения. Первичной конечной точкой исследования была летальность в течение 3 месяцев после тромболиза или операции. Тромболитическую терапию провели у 83 (52,5 %) пациентов, а хирургическое вмешательство – в 75 (47,5 %) случаях. Пациентам с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA при отсутствии противопоказаний в качестве терапии первой линии проводили тромболитическую терапию в режиме шестичасовой инфузии 25 мг t-PA без болюса (при необходимости инфузию повторяли до 6 раз, максимальная общая доза – 150 мг). Эффективность тромболитической терапии после каждого введения t-PA оценивали методами трансторакальной и чреспищеводной ЭХОКГ (2D и 3D). Использовали следующие критерии эффективности: 1) полная нормализация функции протезированного клапана по данным доплер-ЭХОКГ; 2) уменьшение размеров или площади тромба на 75 %; 3) улучшение клинической симптоматики у пациента. Успешным

считали тромболизис при наличии всех 3 критериев, частично эффективным – при наличии 2 из 3 критериев. Показатель успешности тромболитической терапии по данным исследования составил 90,4 % при медианной дозе t-PA 59 мг (межквартильный размах (IQR) 37,5–100 мг). У 8 пациентов не удалось добиться клинического успеха из-за развития серьезных осложнений (коронарная эмболия, периферическая эмболия, церебральное кровоизлияние, нецеребральное кровотечение) и неэффективности терапии (4 случая). При успешности тромболизиса или его частичной эффективности с тромбом менее 10 мм тромболитическую терапию прекращали и начинали введение нефракционированного гепарина (НФГ) вместе с варфарином до достижения целевого уровня МНО. При неуспешности тромболизиса или его частичной эффективности с тромбом более 10 мм продолжали сверхмедленную (25 часов) инфузию t-PA до общей дозы 200 мг. Эффективность контролировали методом ЧП-ЭХОКГ [29].

У пациентов с функциональным классом I–II сердечной недостаточности по NYHA в качестве терапии первой линии применяли схему тромболизиса с инфузией 25 мг t-PA без болюса в течение 25 часов (при необходимости введения повторяли до 8 раз, максимальная общая доза – 200 мг). Через каждые 12 часов пациентам проводили ТТ-ЭХОКГ. При частичной или полной успешности тромболизиса выполняли ЧП-ЭХОКГ в 2D и 3D режимах. При успешности тромболизиса или его частичной эффективности с тромбом менее 10 мм тромболитическую терапию прекращали и начинали введение НФГ вместе с варфарином до достижения целевого уровня МНО. При неуспешности тромболизиса или его частичной эффективности с тромбом более 10 мм продолжали сверхмедленную (25 часов) инфузию t-PA до общей дозы 200 мг. Из соображений безопасности НФГ не вводился вместе с t-PA. Инфузия НФГ начиналась сразу после сеанса тромболизиса и продолжалась в течение 6 часов между сеансами тромболитической терапии. Целевой уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на фоне введения НФГ был в 1,5–2,5 раза выше его контрольного значения. При необходимости повторного тромболизиса введение НФГ прекращали, а сеанс тромболитической терапии начинали при АЧТВ менее 50 секунд. В 63 случаях проводили сверхмедленную инфузию (25 часов) низкой дозы (25 мг) t-PA. В 8 случаях при тромболизисе применяли медленную инфузию (6 часов) низкой дозы (25 мг) t-PA, у остальных 12 пациентов применяли обе схемы введения тромболитика [29].

При кардиохирургическом вмешательстве выполняли тромбэктомия или замену клапана. Лег-

кими считали следующие осложнения: пневмония, сепсис, раневая инфекция, незначительное кровотечение, транзиторная ишемическая атака, постпроцедурные аритмии, наличие тромбов левого предсердия, плевральный выпот, требующий дренажа, умеренная параклапанная регургитация. Как тяжелые учитывались следующие осложнения: сохраняющаяся дисфункция левого желудочка, сильное кровотечение, ишемический или геморрагический инсульт, эндокардит, тампонада, требующая повторной операции, сепсис, медиастинит, острое повреждение почек, требующее заместительной почечной терапии, длительная эндотрахеальная интубация, требующая трахеостомии, коронарная или периферическая эмболия, тяжелая параклапанная регургитация [29].

Первичной конечной точкой исследования была летальность в течение 3 месяцев, а вторичной конечной точкой – все тяжелые осложнения, которые возникли в течение 3 месяцев после тромболизиса или операции. Частота исходов в группах хирургического лечения и тромболизиса была следующей: легкие осложнения 38,7 % и 8,4 % соответственно, тяжелые осложнения 41,3 % и 6 % соответственно, показатель летальности в течение 3 месяцев 18,7 % и 2,4 % соответственно. Таким образом, было показано, что применение низкодозовой и медленной/сверхмедленной инфузии t-PA связано с низким уровнем осложнений и летальности, высокими показателями успешности и может рассматриваться как возможный метод лечения первой линии у пациентов с обструктивным тромбозом механических протезированных клапанов. Тем не менее, необходимы дальнейшие более крупные рандомизированные исследования для подтверждения полученных результатов [29].

Таким образом, при выборе тактики ведения пациентов с обструктивным тромбозом МПК тромболитическая терапия может рассматриваться как метод выбора при наличии следующих условий: высокий хирургический риск, функциональный класс сердечной недостаточности I–III по NYHA, отсутствие противопоказаний к тромболизису, первый эпизод тромбоза клапана, отсутствие необходимости в других операциях на сердце, наличие тромба размером < 0,8–1,1 см², отсутствие тромба в левом предсердии. В пользу применения хирургического лечения могут свидетельствовать следующие клиническо-инструментальные данные: низкий хирургический риск, функциональный класс сердечной недостаточности IV по NYHA, наличие противопоказаний к тромболизису или его неэффективность, рецидивирующий тромбоз механического клапана, большой тромб > 0,8–1,1 см², тромб левого предсердия или паннус по данным методов визу-

ализации, необходимость проведения коронарного шунтирования, операции на других клапанах или аорте [5, 25, 27, 30].

При необструктивном и малосимптомном тромбозе МПК левых отделов сердца с небольшим тромбом (неподвижный тромб $< 0,8\text{--}1,1\text{ см}^2$ или подвижный тромб размером $< 0,3\text{ см}$) рекомендуют внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в течение 5–7 дней с целевым АЧТВ в 2–2,5 раза выше уровня контроля с одновременным назначением варфарина и подбором его дозы до достижения целевого уровня МНО. Также в таких случаях назначают прием низких доз аспирина (75–100 мг в день) и проводят динамический эхокардиографический контроль эффективности антитромботической терапии. При больших размерах тромба либо наличии кардиоэмболических эпизодов следует рассмотреть возможность проведения тромболитической терапии или хирургического вмешательства. Информации по эффективности низкомолекулярных гепаринов у данной категории пациентов недостаточно [5, 25, 27, 30].

Тромбоз является наиболее частым осложнением протезирования при использовании МПК в трикуспидальной позиции. Механические клапаны редко имплантируются в правые отделы сердца из-за их высокой тромбогенности. При необструктивном и малосимптомном тромбозе МПК правых отделов сердца с небольшим тромбом (неподвижный тромб $< 0,8\text{ см}^2$ или подвижный тромб размером $< 0,3\text{ см}$) рекомендуют внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в течение 5–7 дней с целевым АЧТВ в 2–2,5 раза выше уровня контроля с одновременным назначением варфарина и подбором его дозы до достижения целевого уровня МНО. Одновременно назначают прием низких доз аспирина (75–100) мг в день. Контроль эффективности антитромботической терапии проводят при проведении трансторакальной и чреспищеводной ЭХОКГ. У пациентов с обструктивным тромбозом протезированного трехстворчатого клапана проводят тромболизис, который часто является эффективным и имеет низкую частоту осложнений. Число тромбоемболий легких в таких случаях меньше, чем церебральных кардиоэмболий при тромболизисе у пациентов с тромбозом левосторонних МПК [3–5]. В небольшом исследовании из 16 пациентов, перенесших тромболизис при тромбозе механического протеза клапана в трикуспидальной или легочной позиции, разрешение тромбоза наблюдалось в 100 % и 75 % случаев соответственно без серьезных осложнений [31]. Хирургическое вмешательство (чаще протезирование трикуспидального клапана с использованием биологического протеза) проводят при неэффективности

или невозможности проведения тромболитической терапии, а также у пациентов с дисфункцией протезированного клапана из-за разрастания паннуса [3–5].

Транскатетерные вмешательства при тромбозе МПК применяются только при наличии противопоказаний или неэффективности тромболитической терапии, отказе от оперативного лечения или высоком операционном риске, а также в качестве «моста» к повторной операции у пациентов с кардиогенным шоком [32–34].

Хирургическое лечение пациентов с тромбозом МПК (замена клапана или тромбэктомия) имеет высокую послеоперационную летальность: в течение 30 дней после вмешательства умирают 10–15 % пациентов [3]. Этот показатель зависит от тяжести сердечной недостаточности и может составлять у пациентов с функциональным классом I–III и IV по NYHA 4,7 % и 17,5 % соответственно [35]. Уровень летальности среди пациентов, находящихся в критическом состоянии, достигает 35 % [36].

Имеются ограниченные данные о сравнительной эффективности и безопасности хирургического лечения и тромболизиса у пациентов с тромбозом МПК. В двух систематических обзорах с метаанализом были получены противоречивые результаты. Ни в один из них не вошли исследования, в которых применяли бы схему сверхмедленного введения тромболитика [27, 37, 38]. В один метаанализ вошли семь обсервационных исследований, включивших 598 пациентов с тромбозом МПК, у большинства из которых наблюдалась тяжелая сердечная недостаточность (класс III или IV по NYHA). После хирургического вмешательства и тромболизиса показатели летальности (13,5 % и 9 % соответственно, $P = 0,244$) и частота полного восстановления функции клапана (86,5 % и 69,7 % соответственно, $P = 0,06$) достоверно не отличались. Однако применение хирургического лечения по сравнению с тромболитической терапией достоверно снижало риски тромбоемболии (1,6 % и 16 % соответственно, $P < 0,001$), массивного кровотечения (1,4 % и 5 % соответственно, $P = 0,046$) и рецидивирующего тромбоза МПК (7,1 % и 25,4 % соответственно, $P = 0,013$) [37].

В другой метаанализ вошли 48 исследований с участием 2302 пациентов с тромбозом протезированных клапанов, у которых применяли хирургическое лечение и/или тромболизис. Летальность у пациентов после оперативного вмешательства была значительно выше (18,1 %; 95 % ДИ, 14,6–22,1), чем у пациентов, получивших тромболитическую терапию (6,6 %; 95 % ДИ, 4,8–8,9). Показатель успешности лечения, определяемый как выживаемость, не требующая хи-

рургического вмешательства, был одинаковым в обеих группах (после операции – 81,9 %, 95 % ДИ 77,2–85,8; после тромблизиса – 80,7 %, 95 % ДИ 75,6–85,0). Хирургическое лечение по сравнению с тромблизисом приводило к снижению количества тромбоэмболий (4,6 %, 95 % ДИ 2,9–7,3 и 12,8 %, ДИ 10,8–15,2 соответственно), но частота инсульта (4,3 %, 95 % ДИ 2,7–6,6 и 5,6 % 95 % ДИ 4,3–7,4 соответственно) и кровотечений (4,6 %, 95 % ДИ 2,9–7,1 и 6,8 %, 95 % ДИ 5,4–8,6 соответственно) существенно не отличались [38].

Несмотря на разрешение тромбоза протезированного клапана на фоне антитромботической и/или тромболитической терапии, пациенты имеют повышенный риск его рецидива и требуют тщательного наблюдения и оптимизации антитромботической терапии. Важное значение имеет уточнение схемы лечения и адекватность антикоагулянтной терапии (длительность нахождения МНО в терапевтическом диапазоне) до возникновения тромбоза протезированного клапана. Также необходимо оценить риск кровотечений и осложнений при применении более интенсивного антитромботического лечения. Оптимизация контроля и самоконтроль МНО с удержанием его уровня в терапевтическом диапазоне играют ключевую роль в ведении пациентов с тромбозом протезированных клапанов. Если это осложнение случилось на фоне адекватной терапии АВК, рекомендуют добавить к лечению аспирин в низкой дозе (от 75 до 100 мг/день). В случаях, когда тромбоз МПК произошел на фоне приема аспирина и варфарина с целевым МНО, возможно увеличение дозы антикоагулянта до достижения целевого МНО 3,0–4,0. Пероральные антикоагулянты прямого действия (ингибиторы тромбина или фактора Ха) для применения у пациентов с МПК не рекомендуются [3, 4].

Тромбоз механических протезов клапанов сердца является жизнеугрожающим состоянием, а основной его причиной наряду с другими факторами остается неадекватная антикоагулянтная терапия. Применение современных визуализирующих методов исследования позволяет определить этиологию дисфункции протезированного клапана и дальнейшую лечебную тактику: при наличии тромбоза применяют антикоагулянты, тромболитики или хирургическое вмешательство, при выявлении паннуса эффективным является только оперативное лечение. Преимущества конкретных методов визуализации определяются типом и позицией использованного механического протеза клапана сердца. Рандомизированных контролируемых проспективных исследований, сравнивающих хирургическую тактику и тромболитическую терапию при тромбозах МПК, недо-

статочно, однако показано, что проведение последовательных сеансов медленного или сверхмедленного внутривенного введения тканевого активатора плазминогена в низкой дозе под контролем ЧП-ЭХОКГ в конкретных клинических ситуациях может приводить к успешному разрешению тромбоза клапанов с низким риском осложнений. Крайне важным представляется дальнейшее проведение крупных рандомизированных исследований для подтверждения полученных результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Schaff, H. V. Progress in Management of Mechanical Valve Thrombosis // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 79, № 10. – P. 990–992. – doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.008.
2. Symersky, P. Comparison of multidetector-row computed tomography to echocardiography and fluoroscopy for evaluation of patients with mechanical prosthetic valve obstruction / P. Symersky, R. Budde, B. De Mol, P. Mathias // Am J Cardiol. – 2009. – Vol. 104, № 8. – P. 1128–1134. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.061.
3. Otto, C. M. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease / C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 77, № 4. – P. 25–197. – doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.018.
4. Praz, F. 2025 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease / F. Praz, M. Borger, J. Lanz [et al.] // Eur Heart J. – 2025. – Vol. 46. – P. 4635–4736. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaf194.
5. Biteker, M. Treatment of Prosthetic Valve Thrombosis: Current Evidence and Future / M. Biteker, I. Altun, O. Basaran, V. Dogan // J Clin Med Res. – 2015. – Vol. 7, № 12. – P. 932–936. – doi: 10.14740/jocmr2392w.
6. Zoghbi, W. A. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee / W. A. Zoghbi, J. B. Chambers, J. G. Dumesnil [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 9. – P. 975–1014. – doi: 10.1016/j.echo.2009.07.013.
7. Yoganathan, A. P. Fluid mechanics of heart valves / A. P. Yoganathan, Z. He, S. C. Jones // Annu Rev Biomed Eng. – 2004. – Vol. 6. – P. 331–362. – doi: 10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140111.
8. Jaffer, I. H. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? / I. H. Jaffer, J. C. Fredenburgh, J. Hirsh, J. I. Weitz // J Thromb Haemost. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 72–81. – doi: 10.1111/jth.12961.
9. Lancellotti, P. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging / P. Lancellotti, P. Pibarot, J. Chambers [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 589–590. – doi: 10.1093/ehjci/jew025.
10. Gündüz, S. Diagnosis, treatment & management of prosthetic valve thrombosis: The key considerations / S. Gündüz, M. Kalçık, M. O. Gürsoy, A. Güner, M. Özkan // Expert Rev Med Devices. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 209–221. – doi: 10.1080/17434440.2020.1733972.
11. Dürleman, N. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute / N. Dürleman, M. Pellerin, D. Bouchard [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. –

2004. – Vol. 127, № 5. – P. 1388–1392. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.12.013.

12. *Muratori, M.* Feasibility and diagnostic accuracy of quantitative assessment of mechanical prostheses leaflet motion by transthoracic and transesophageal echocardiography in suspected prosthetic valve dysfunction / M. Muratori, P. Montorsi, G. Teruzzi [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, № 1. – P. 94–100. – doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.112.

13. *Philippe G  n  reux, Ph.* Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research / Ph. G  n  reux, N. Piazza, M. Alu [et al.] // *Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 21. – P. 2717–2746. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.038.

14. *Muratori, M.* The Role of Multimodality Imaging in Left-Sided Prosthetic Valve Dysfunction / M. Muratori, L. Fusini, M. Mancini [et al.] // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 12. – doi: 10.3390/jcdd9010012.

15. *Pibarot, P.* Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management / P. Pibarot, J. G. Dumesnil // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 7. – P. 1034–1048. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.

16. *Ben Zekry, S.* Flow acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time for prosthetic aortic valve function / S. Ben Zekry, R. M. Saad, M. Ozkan [et al.] // *J Am Coll Cardiol Img.* – 2011. – Vol. 4, № 11. – P. 1161–1170. – doi: 10.1016/j.jcmg.2011.08.012.

17. *Ozkaramanli Gur, D.* Evaluation of mechanical prosthetic valves: the role of 3 dimensional echocardiography in calculating effective orifice area in obese vs non-obese individuals / D. Ozkaramanli Gur, D. Baykiz, O. Gur [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 215–227. – doi: 10.1007/s10554-020-01978-3.

18. *Kim, J. Y.* Diagnostic Value of Advanced Imaging Modalities for the Detection and Differentiation of Prosthetic Valve Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Y. Kim, Y. J. Suh, K. Han [et al.] // *Han JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 12, № 11. – P. 2182–2192. – doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.033.

19. *Guner, A.* What is the importance of real-time three dimensional transesophageal echocardiography and time in therapeutic range in patients with prosthetic valve thrombosis? / A. Guner, M. Kalcik, M. O. Gursoy [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2018. – Vol. 46, № 1. – P. 79–80. – doi: 10.1007/s11239-018-1655-9.

20. *Such  , D., Symersky P., Tanis W., Mali W. P., Leiner T., van Herwerden L. A., Budde R. P.* Multimodality Imaging Assessment of Prosthetic Heart Valves / D. Such  , P. Symersky, W. Tanis [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. e003703. – doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003703.

21. *Gündüz, S.* Sixty-foursection cardiac computed tomography in mechanical prosthetic heart valve dysfunction: thrombus or pannus / S. Gündüz, M.   zkan, M. Kal  k [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2015. – Vol. 8, № 12. – P. e003246. – doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003246.

22. *  zkan, M.* Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: A study using serial transesophageal echocardiography / M.   zkan, C. Kaymaz, C. Kirma [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 7. – P. 1881–1889. – doi: 10.1016/s0735-1097(00)00654-9.

23. *  zkan, M.* Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: the TROIA trial / M.   zkan, S. Gunduz, M. Biteker [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 206–216. – doi: 10.1016/j.jcmg.2012.10.016.

24. *Chopard, R.* Surgery Versus Thrombolytic Therapy for the Management of Left-Sided Prosthetic Valve Thrombosis Without Hemodynamic Compromise: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Chopard, Ch. Vidoni, M. Ismail [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2024. – Vol. 13, № 19. – P. e035143. – doi: 10.1161/JAHA.124.035143.

25. *Tong, A. T.* Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry/ A. T. Tong, R. Roudaut, M. Ozkan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 77–84. – doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.028.

26. *  zkan, M.* Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with lowdose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator / M.   zkan, B.   kal, S. Karakoyun [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, № 5. – P. 532–540. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001145.

27. *  zkan, M.* 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.   zkan, S. Gündüz, O. M. G  rsoy [et al.] // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 170, № 2. – P. 409–418. – doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.025.

28. *Nishanth, K. R.* Fibrinolysis in left-sided mechanical prosthetic valve thrombosis with high INR / K. R. Nishanth, M. Shankar, K. H. Srinivasa [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 58–62. – doi: 10.1177/2048872619846329.

29. *  zkan, M.* Gündüz S, Güner A, et al. Thrombolysis or surgery in patients with obstructive mechanical valve thrombosis: the multicenter HATTUSHA study / M.   zkan, S. Gündüz, A. Güner [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2022. – Vol. 79, № 10. – P. 977–989. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.027.

30. *Gündüz, S.* Prolonged Infusions of Low-Dose Thrombolytics in Elderly Patients With Prosthetic Heart Valve Thrombosis / S. Gündüz, M.   zkan, M. Yesin [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 241–247. – doi: 10.1177/1076029615609698.

31. *Taherkhani, M.* Thrombolytic therapy for right-sided mechanical pulmonic and tricuspid valves: the largest survival analysis to date / M. Taherkhani, S. R. Hashemi, M. Hekmat [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 543–547. – doi: 10.14503/THIJ-14-4 659.

32. *Vihinen, T.* Knock knock knocking on: how to open stuck mitral valve prosthesis / T. Vihinen, J. Lund, K. E. [et al.] // *Airaksinen Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 15. – P. 1947. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr094.

33. *Hariram, V.* Percutaneous management of prosthetic valve thrombosis // *Indian Heart J.* – 2014. – Vol. 66, № 4. – P. 427–429. – doi: 10.1016/j.ihj.2014.05.008.

34. *Chen, Y.* Percutaneous transcatheter release of stuck mechanical mitral valve leaflet / Y. Chen, R. Waksman, L. Satler [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 41. – P. 4072. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa228.

35. *Deviri, E.* Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management / E. Deviri, P. Sareli, T. Wisenbaugh, S. L. Cronje // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – Vol. 17, № 3. – P. 646–650. – doi: 10.1016/s0735-1097(10)80178-0.

36. *Joseph, S.* The thrombosed prosthetic valve: current recommendations based on evidence from the literature // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 659–660. – doi: 10.1016/s0735-1097(02)02871-1.

37. *Karthikeyan, G.* Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Karthikeyan, N. Senguttuvan, J. Joseph [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 21. – P. 1557–1566. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs486.

38. *Castilho, F. M.* Thrombolytic therapy or surgery for valve prosthesis thrombosis: systematic review and meta-analysis / F. M. Castilho, M. R. De Sousa, A. L. Mendonça [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 12, № 8. – P. 1218–1228. – doi: 10.1111/jth.12577.

Поступила 15.01.2026 г.