

А.П. Момот
ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТРОМБОФИЛИИ И ЕЕ РОЛИ
В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр»
Минздрава России

В клинической практике специалисты Алтайского филиала Гематологического научного центра сталкиваются со многими пациентами, страдающими тромбозами и тромбоемболическим синдромом, приводящими нередко к инвалидизации и потере жизни. Как известно, в России число регистрируемых венозных тромбозов составляет 145-200 случаев ежегодно (на 100 тыс. населения). И это только видимая часть событий, поскольку более 70% эпизодов таких тромбозов протекают субклинически, нестораживая ни больных, ни врачей, но представляют опасность развитием фатальной тромбоемболии. Артериальные же тромбозы (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт) регистрируются уже в 775-850 случаях соответственно и имеют тенденцию к ежегодному росту на 9-12%. Этим событиям предшествует склонность к тромбозам - тромбофилия, понятие о которой в настоящее время, не только не сформировано, но и в ряде случаев противоречиво, что дезориентирует врачей и способствует необоснованной полипрагмазии [1, 2].

В этом направлении на основании многолетнего опыта нами:

1. Установлены новые классификационные критерии факторов тромбогенного риска, состояния тромбоцитической готовности и тромбофилии, предшествующих манифестации тромбоза. В соответствии с определением основателя нашей школы - проф. З.С. Баркагана [3] система гемостаза представляет собой давно сформировавшуюся биологическую систему, обеспечивающую, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой - предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого тромбирования последних при повреждениях. Достижения современной генетики свидетельствуют, что основные компоненты гемостатических реакций имеют возраст более 450 млн. лет [4], а самые ранние белки – фибриноген, фактор II (протромбин) и тканевой фактор были представлены еще у одноклеточных микроорганизмов. Система гемостаза в нашу эпоху имеет гораздо более сложную организацию, а предрасположенность к избыточному тромбообразованию или тромбофилии прослеживается у многих существ, сменивших ареал своего обитания с водного на сухопутный. Известно, что представители распространенной группы современных рептилий - подотряда ящериц - обладают способностью к произвольной потере хвоста при резком сокращении мышц в случае внешней опасности. При этом род продолжали те особи, у которых кровотечение минимизировалось. В результате сформировалась повышенная способность к выживанию при серьезной травме. В ранней истории человека (20-30 тыс. лет назад) тромбогенные мутации в генах факторов свертывания II

и V также давали в эволюционном смысле известные преимущества, поскольку они препятствовали опасной для жизни кровопотере при травмах в молодом возрасте [5]. Однако это приспособление приобрело уже резко отрицательную роль при достижении более зрелого возраста. При старении, наряду с изменениями сосудистой стенки нарушается баланс между про- и антикоагулянтами, компонентами фибринолитической системы, что, с учетом хронических заболеваний и гиподинамии, онкологических заболеваний, обусловило повышенную склонность к ишемическим сосудистым катастрофам [6]. Другой пример – беременность, которая сама по себе ассоциируется с прогрессирующей во времени тромбогенностью, целесообразной для снижения кровопотери в родах. Однако убедительно доказано, что носительство мутации фактор V Leiden усиливает склонность к тромбозам и может вести к таким осложнениям беременности, как преждевременная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, преэклампсия и др. [7].

Большинство людей - носителей постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают тромбозами на протяжении жизни, хотя и имеют вероятность развития этой патологии [8, 9]. Учитывая имеющийся клинический опыт, мы считаем, что к **факторам тромбогенного риска** необходимо относить постоянные (генетически обусловленные) и временные (вторичные, действующие в определенный промежуток времени) отклонения и индивидуальные особенности человека, способные в различных сочетаниях привести к развитию тромботической готовности и в последующем - появлению тромбозов, тромбоземболий, ишемий и инфарктов органов.

Термины «тромбофилия» и «повышенная свертываемость крови» часто используют как синонимы, в то время как на самом деле это понятия различны. Повышенная свертываемость крови или «гиперкоагуляционный синдром/состояние» - это лабораторный феномен, посредством которого специальными методами анализа системы гемостаза распознаются активация тромбоцитов и процессы образования фибрина, подавление фибринолитических реакций, повреждение эндотелия кровеносных сосудов, которые сопровождаются такими проявлениями, например, как тромбирование иглы при венепункции или замедление венозного кровотока. Однако в практике склонность к тромбообразованию может сопровождаться и замедлением свертывания крови в связи с циркуляцией волчаночного антикоагулянта или дисфибриногенемией, при развитии варфариновых некрозов кожи или парадоксальных тромбозах при гепаринотерапии. Последнее противоречит смыслу терминов «гиперкоагуляционный синдром/состояние» и делает их устаревшими [10].

Нами предлагается альтернативное, клинически оправданное понятие – **состояние тромботической готовности**, которое способно объединить в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза (увеличение вязкости крови, замедление кровотока по данным дуплексного ангиосканирования венозного кровотока, интермиттирующие

признаки органной дисфункции). Соответственно, реализация этой готовности при сохраняющихся факторах риска и их умножении (например, операцией, травмой, воспалением, неотложным состоянием, приемом эстрогенов) с высокой вероятностью способна проявиться сосудистой катастрофой [10].

Принято считать, что тромбозу и синдрому потери плода предшествует и сопутствует тромбофилия [11, 12]. В 1995 году, через 30 лет после появления сообщения О. Egeberg о наследственном дефиците антитромбина III вызывающим тромбофилию [13] Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) определило тромбофилию как необычную склонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидивов тромбоза. В клинических же рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии (АССР), тромбофилия определяется лишь как наличие одного или более следующих признаков: дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, резистентность активированному протеину С, мутация фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолabileного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы, антифосфолипидных антител или волчаночного антикоагулянта, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z [14].

Можно видеть, что развитие взглядов на тромбофилию зашло в тупик, поскольку ее наличие у пациента отождествляется в мировой практике лишь с носительством того или иного известного фактора (или факторов) тромбогенного риска. В ходе клинико-генетических исследований в период с 2010-2012 гг., проведенных сотрудниками Алтайского филиала Гематологического научного центра совместно с лабораторией фармакогенетики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, в случайной выборке у 1915 жителей Алтайского края (без явных признаков патологии), носительство хотя бы одной из четырех наиболее известных тромбогенных мутаций или полиморфизмов [FV Лейден (R506Q; G>A), FII (G20210A; G>A), PAI-1 (675; 5G/4G), MTHFR (A223V C677T; C>T)] установлено в 91,8% случаев [2, 10]. Но это не значит, что все эти люди «страдают» тромбофилией и их необходимо лечить. В этом направлении настоящим «прорывом» видится введение в практику критериев диагностики одной из известных форм тромбофилии – антифосфолипидного синдрома (АФС). Согласно международным рекомендациям диагноз АФС считается достоверным при сочетании хотя бы одного или более клинических проявлений данной патологии (сосудистый тромбоз, патология беременности) с результатами специальных лабораторных исследований (эффекты волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидные антитела в диагностическом титре) [15]. Мы считаем возможным и необходимым распространить данный подход в диагностическую практику (обязательное сочетание тех или иных факторов

риска наряду с состоявшимся тромбозом) на все варианты тромбофилии, что позволит устранить терминологическую путаницу и многочисленные ошибки в диагностике.

Таким образом, с учетом эволюции понятий *тромбофилия* не является какой-либо болезнью, но представляет собой патологическое состояние, вызванное комбинацией постоянных и/или временных факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), объективные сведения о котором (которых) могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза.

2. Создана классификация факторов риска для формирования группы высокого тромбогенного риска с целью первичной тромбопрофилактики в онтогенезе. В настоящее время описано более 100 факторов тромбогенного риска, способных в своем сочетании привести к сосудистым катастрофам [16].

Многие специалисты отрицают значимость генетической предрасположенности в развитии тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Действительно, прямая ассоциация может быть сомнительной, о чем свидетельствует ряд публикаций [17]. Согласно Heit et al. [18] кумулятивная пожизненная вероятность возникновения тромбоза (пенетрантность) среди носителей наиболее часто встречающейся семейной тромбофилии (фактор V Leiden) составляет лишь около 10%. Таким образом, примерно у 90% носителей этой аномалии имеется лишь постоянный врожденный фактор риска [17]. Тем не менее, мы считаем, что такая связь объективна и обоснована, но ее необходимо оценивать в контексте присутствия у человека не какого-либо одного фактора риска, а их комбинаций, в т.ч. сочетания врожденных (постоянных) и приобретенных (временных, преходящих и длительно действующих) факторов риска, обуславливающих во всех случаях мультигенное происхождение тромбофилии. Так, в соответствии с имеющимися в литературе данными, риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) среди носителей мутации фактор V Leiden увеличивается с возрастом; большинство случаев происходит в возрасте старше 50 - 55 лет. У гомозиготных носителей мутации фактор V Leiden этот риск может быть еще выше под воздействием окружающей среды или других генетических факторов риска. Пенетрантность фенотипа тромбоза увеличивается среди пациентов с многочисленными генетическими дефектами (например, при сопутствующем дефиците антитромбина III, протеинов C или S). Этот же показатель зависит от клинического воздействия приобретенных факторов риска, таких как применение эстроген-содержащих контрацептивов, беременности, или оперативного вмешательства. В частности, относительный риск венозных тромбоэмболических осложнений среди носителей мутации фактор V Leiden, принимающих эстрогены, увеличивается в 30 раз [18].

Однако мы считаем ошибочным общепринятое деление этих факторов на наследственные (врожденные) и приобретенные, поскольку подавляющее

большинство заболеваний и отклонений у человека генетически детерминировано. В основу классификации факторов тромбогенного риска необходимо положить *длительность* воздействия на организм человека и *управляемость* со стороны пациента или с помощью средств современной медицины для снижения вероятности формирования состояния тромботической готовности и последующего тромбоза.

Неуправляемые факторы риска – возраст, семейный и личный тромботический анамнез, носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов, гиподинамия, связанная с тяжелой травмой, не «0» группа крови и ряд других не поддаются коррекции и сопровождают человека пожизненно. Гораздо более многочисленны временные и сравнительно более управляемые факторы риска, которые, в свою очередь могут быть разделены на *связанные с образом жизни* (вредные привычки, гиподинамия, физические перегрузки), *индивидуальными особенностями* (беременность), *обусловленные болезнью* или патологическим состоянием (сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца) и *ятрогенные* - вызванные медицинским вмешательством (операцией, назначением ряда медикаментов). Управляемость этих факторов риска различна и должна рассматриваться с точки зрения, как этиологии, так и патогенеза тромбообразования, индивидуально. Если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении пожизненно действующих факторов риска, то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, гепаринопрофилактика, назначение фолатно-витаминного комплекса при избыточном содержании в крови гомоцистеина (более 15 мкмоль/л) и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его манифестации [10, 19].

Эти идеи использованы в пилотном проекте при формировании группы высокого тромбогенного риска в сплошной выборке детей до 15 лет, проживающих на территории Алтайского края [2]. С учетом данных генетического тестирования и результатов анкетирования (для выявления дополнительных факторов риска) в данную группу отнесены 70 из 1595 детей или 4,39%, что не было конечной целью. В каждом конкретном случае у отобранных детей были выделены управляемые факторы тромбогенного риска и проявления предтромбоза (гипергомоцистеинемия, прием эстрогенов, занятие игровыми видами спорта, наличие хронических инфекций, соматической патологии, вредных привычек), модификация которых с участием специалистов педиатрического профиля и составила основу и начало проведения первичной тромбопрофилактики в онтогенезе, не описанную ранее в мировой практике. Предложенный нами алгоритм формирования группы высокого тромбогенного риска у детей и технология первичной тромбопрофилактики на базе Центров здоровья в составе методических рекомендаций утверждены Главным Управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности (2012 г.).

3. Отобраны современные информативные критерии диагностики состояния тромботической готовности, дающие основание для начала медикаментозной тромбопрофилактики. Состояние тромботической готовности может формироваться при кооперации различных факторов тромбогенного риска и непосредственно предшествует тромбозу, а также сопровождает его (см. рисунок). С практической точки зрения, учитывая современные возможности клиничко-диагностических лабораторий и наш опыт работы, из нескольких десятков описанных маркеров можно считать необходимым и достаточным определение следующих показателей тромбогенной опасности – повышения уровня маркеров тромбинемии и активации тромбоцитов, укорочения конечного этапа свертывания крови, гипергомоцистеинемии, проявлений эндотелиопатии, полиглобулии, а также нарастания уровня С-реактивного белка как интегрального маркера воспалительной реакции, связанной с реакциями гемостаза [20].

В этом отношении большую перспективу имеет также недавно появившийся тест калиброванной тромбографии, позволяющий с высокой точностью измерять динамику как образования, так и инактивации тромбина [21]. Данный тест реагирует на любые посылы к активации свертывания крови и поэтому носит интегральный характер. Широкое внедрение технологии распознавания состояния тромботической готовности (а не наличия факторов тромбогенного риска!) позволит, как показали наши исследования, иметь объективные предпосылки для начала проведения медикаментозной тромбопрофилактики [22, 23].

4. Разработана методология ситуационной дифференцированной тромбопрофилактики, с учетом ведущих факторов тромбогенного риска, в том числе при оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи. Очевидно, что управляемость факторов тромбогенного риска различна и она должна рассматриваться с точки зрения, как этиологии, так и патогенеза внутрисосудистого тромбообразования. Своевременное и дифференцированное использование доступных методов тромбопрофилактики позволит модифицировать предрасположенность к внутрисосудистому свертыванию крови и добиться лучших результатов лечения больных. Именно в этом направлении в 2010-2012 гг. в Алтайском филиале Гематологического научного центра выполнялись два оригинальных исследования, посвященных изучению и индивидуальной коррекции ряда факторов тромбогенного риска при оказании высокотехнологичных и квотируемых государством видов медицинской помощи – тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава и экстракорпоральном оплодотворении, показавших в итоге ощутимый клинический результат.

Первое исследование включало в себя определение факторов тромбогенного риска (до эндопротезирования) реализующих себя в мало изученных в настоящее время условиях - на фоне использования современных схем фармакологической тромбопрофилактики. Результаты, полученные при артропластике у 245 больных проявили определенные закономерности в носительстве постоянных и временных факторов

тромбогенного риска, приведших к документально подтвержденному венозному тромбозу [24]. Большинство из них относилось к факторам риска артериального тромбоза. На фоне применения антикоагулянтов (эноксапарин, дабигатран) утрачивали свое значение такие предикторы как личный и семейный тромботический анамнез, повышение индекса массы тела, высокий уровень растворимого фибрина, активация тромбоцитов и ряд других. С учетом этих данных был создан новый алгоритм тромбопрофилактики, учитывающий необходимость деления ортопедических больных на группы высокого и крайне высокого тромбогенного риска, дифференцированной подготовки пациентов к операции и индивидуального подбора вида и длительности применения антикоагулянтов. Этот опыт и созданный алгоритм планируется к внедрению в работу вновь открываемого в Алтайском крае Федерального центра травматологии и ортопедии, где ведущие факторы тромбогенного риска будут модифицироваться еще до оперативного вмешательства.

Второй пример внедрения описанной выше методологии связан с проблемой бесплодия. Преодоление этой проблемы - одно из важных направлений в современном акушерстве [25, 26]. Исследованиями нашего центра, проведенных на 327 женщинах, установлено, что для успешного исхода экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) помимо традиционных для репродуктологов факторов риска неудач решающее значение имеют высокая тромбогенность крови (на фоне нагрузки эстрогенами) и депрессия фибринолитической активности крови, в совокупности снижающие вероятность наступления беременности в 12,1 раза. В ходе работы определены и обоснованы чувствительные критерии для отбора пациенток с высоким риском неудачи ЭКО. В их число вошли такие проявления состояния тромботической готовности как избыточная генерация тромбина и

Сахарный диабет, гипер- и дислипидемии, рак, варикозная болезнь, легочная и сердечная недостаточность, анти-фосфолипидный синдром и др. факторы риска

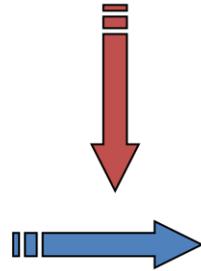
Дополнительные факторы риска

Дополнительные факторы риска

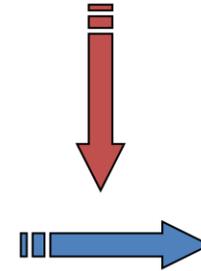
Операция, травма, лекарства беременности, многоплодие, эстрогены, инфекция и др. преходящие факторы риска

Носительство тромбогенных аллелей

*FV Лейден (R506Q; G>A, rs6025)
FII (G20210A; G>A, rs1799963)
PAI 1 (-675 5G/4G, rs1799889)
MTGFR (A223V C677T rs1801133)
MTR (A2756G rs1805087)
MTRR (A66G rs1801394)
F1 (G-455A rs1800790)
ITGA2- α 2 (C807T rs1126643)
ITGB3-b (T1565C rs5918) и др. постоянные факторы риска*



Состояние тромботической готовности



Артериальный или венозный тромбоз, синдром потери плода



Тромбофилия

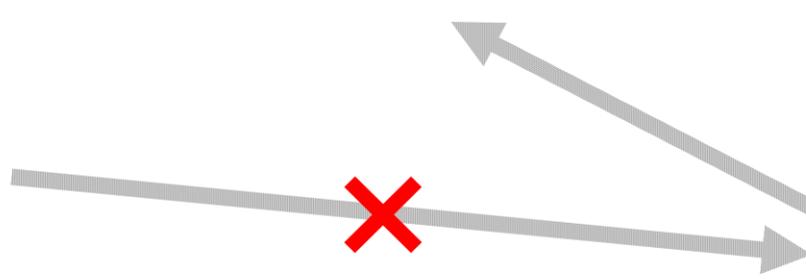


Рис. Связь факторов тромбогенного риска, тромботической готовности и тромбофилии в генезе тромбозов и неудач беременности

снижение фибринолитической активности сосудистой стенки. В данном исследовании мы впервые предложили и апробировали метод и режим перемежающей пневматической компрессии (ППК) для коррекции гипофибринолиза при бесплодии и при вынашивании беременности [27]. Проведение терапевтической коррекции выявленных нарушений (гепаринопрофилактика, ППК сосудов верхних конечностей) позволило значительно увеличить частоту положительных исходов ЭКО. В частности, комбинирование вазокомпрессии с профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина привело к увеличению числа эпизодов наступления беременности в наиболее проблемной группе пациенток в 6,5 раза (с 7,1% до 45,9%). Данный результат явился следствием целенаправленной и дифференцированной коррекции состояния тромботической готовности в ходе ЭКО. Предложенный нефармакологический подход для активации фибринолиза продолжает изучаться в различных клинических ситуациях и имеет широкие перспективы к применению в различных областях медицины.

Заключение

Таким образом, за последние 5 лет в направлении исследования проблемы тромбофилии и ее роли в патологии человека получены новые результаты и сделаны следующие разработки:

- Установлены новые классификационные критерии факторов тромбогенного риска, состояния тромботической готовности и тромбофилии, закономерно предшествующих тромбозам. Использование их в клинической практике позволит избежать распространенной сегодня гипердиагностики тромбофилии и неправомерного назначения лекарственных препаратов.

- Начата реализация перспективного проекта по первичной тромбопрофилактике у детей, проживающих на территории Алтайского края. В его основу положены новая классификация факторов тромбогенного риска по длительности их действия и способности к коррекции, а также критерии распознавания состояния тромботической готовности, возникновение которого дает основание для старта медикаментозной тромбопрофилактики артериальных и венозных тромбозов.

- Разработаны подходы к уменьшению осложнений и неудач при оказании двух высокотехнологичных видов медицинской помощи – артропластике тазобедренного сустава и экстракорпоральном оплодотворении, внедрение которых повысит результативность этих высоко затратных вмешательств.

- Создан и успешно апробирован способ нефармакологической коррекции гипофибринолиза, основанный на программируемой аппаратной вазокомпрессии сосудов верхних конечностей.

Список литературы

1. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. - М.: Медиабюро «Статус презенс», 2011. - 688 с.

2. Факторы тромбогенного риска и состояние здоровья подростков г. Барнаула / Л.А. Строзенко, А.П. Момот, Ю.Ф. Лобанов и др. // Медицина и образование в Сибири [Электронный ресурс]. - Электрон. науч. журн. - 2012. - № 2. - Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=683.
3. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. - М.: Медицина, 1980. - 336 с.
4. Davidson, CJ. 450 million years of hemostasis / CJ. Davidson, EG. Tuddenham, JH. McVey // J Thromb Haemost. - 2003 Juli. - Vol. 1, N 7. - P. 1487-1494.
5. Ferial Peyvandi. Prothrombin 20210G Ais an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24 000 years ago / A. Zivelin, R. Mor-Cohen, V. Kovalsky et al. // Blood. - 2006. - Vol. 107, N 12. - P. 4666-4668.
6. Момот, А.П. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы / А.П. Момот, З.С. Баркаган // Клиническая геронтология. - 2007. - № 4. - С.44-49.
7. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss / J. Younis, B. Brenner, G. Ohel et al. // Am J Reprod Immunol. - 2000. - Vol. 43. - P. 31-35.
8. Hereditary thrombophilia as a model for multigenic disease / E. Bovill, S. Hasstedt, M. Leppert et al. // Thromb Haemost. - 1999. - Vol. 82. - P. 662-666.
9. Makris M. Thrombophilia: grading the risk / M. Makris // Blood. - 2009. -Vol. 113, N 21. - P. 5038-5039.
10. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / под науч. ред. А.П. Момота / А.П. Момот, Л.П. Цыпкина, И.А. Тараненко и др. - Барнаул: изд-во Алтайского государственного университета, 2011. - 138 с.
11. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study / S. K. Braekkan, E.B. Mathiesen, I. Njolstad et al. // Haematologica. - 2010. - Vol. 95. - P. 270-275.
12. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events / S. Christiansen, S.C. Cannegieter, T. Koster et al. // JAMA. - 2005. - Vol. 293, N 19. - P. 2352-2361.
13. Egeberg, O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia / O. Egeberg // Thromb Diath Haemorrh. - 1965. - Vol. 13. - P. 516-530.
14. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S.M. Bates, I.A. Greer, I. Pabinger et al. // Chest. - 2008. - Vol. 133. - P. 844-886.
15. Harris, E. Primary, secondary and catastrophic antiphospholipid syndrome: what's in a name / E. Harris, S. Pierangeli // Semin Thromb Hemost. - 2008. - Vol. 34. - P. 219-226.

16. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / J.D. Douketis, A.C. Spyropoulos, F.A. Spencer et al. // Chest. -2012. - Vol. 141, N 2. - P. 326S-350S.
17. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families / I. Martinelli, P.M. Manucci, V. De Stefano et al. // Blood. - 1998. - Vol. 92. - P. 2353-2358.
18. Heit, J.A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management / J.A. Heit // Consultative Hemostasis and Thrombosis / ed. by C.S. Kithens, B.M. Alving, C.M.Kessler. - 2nd ed. - Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. - P. 213-244.
19. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии (диагностика, лечение, профилактика): методич. пособие для врачей: неврологов, сосудистых хирургов, акушеров-гинекологов, травматологов, терапевтов, врачей КЛД, слушателей ФУВ, студентов медицинских вузов / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, В.А. Елыкомов и др. - Барнаул: изд-во ГУ «Краевой справочно-информационный фармацевтический центр», 2009 г. - 58 с.
20. Шойхет, Я.Н. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей / Я.Н. Шойхет, А.П. Момот // Проблемы клинической медицины. - 2008. - № 4(16). - С. 102-117.
21. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma / H.C. Hemker, P. Giesen, R. Al Dieri et al. // Pathophysiol Haemost Thromb. - 2003. - Vol. 33. - P. 4-15.
22. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция / А.П. Момот, И.В. Лыдина, И.В. Молчанова и др. // Гематология и трансфузиология. - 2013. - № 2. - С. 18-22.
23. Пат. 2408288 Российская Федерация, МПК А61В; А61К; А61Р; G01N. Способ выбора применения гепарина для профилактики тромботических осложнений / А.П. Момот, Г.В. Сердюк, Т.А. Агаркова, Н.И. Фадеева, В.А. Елыкомов (РФ). - 2009127201; заявл. 14.07.2009; опубл. 10.01.2011. - Бюл. 1 (II ч.). - С. 433.
24. Предикторы венозного тромбоза при медикаментозной тромбопрофилактике в ортопедии / А.П. Момот, Е.В. Григорьева, М.Ю. Панов и др. // Медицина и образование в Сибири [Электронный ресурс]. - Электрон. науч. журн. - 2012. - № 2. - Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=635.
25. Сидельникова, В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенков. - М.: Триада-Х, 2004. - 208 с.
26. Nyboe Andersen A., Goossens V., Bhattacharya S. end The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM),

for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // Hum Reprod. - 2009. - Vol. 24, N 6. - P. 1267-1287.

27. Pharmacotherapy of Massive Obstetric bleedings as Alternative to hysterectomy / A. Momot, I. Molchanova, V. Tskhai et al. // Hysterectomy / ed by A. Al-Hendy, M. Sabry. - Croatia: Intech, 2012. - P.197-222.