

Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе

Crystal formation activity of urine in oxalate urolithiasis

S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva

Monitoring methods has been proposed for calcium oxalate crystal formation in model systems containing urine of patients with oxalate urolithiasis, which allow to evaluate main phases of crystal formation. Crystal formation activity of urine was evaluated in 112 patients with oxalate urolithiasis, which was non-relapsing in 69 persons (40 male and 29 female). In 43 patients (27 male and 16 female) relapsing form of oxalate urolithiasis was detected. As a control biochemical measurements from 135 apparently healthy individuals (61 male and 74 female) at the age of 21-62 without any urological disease were analysed.

Crystal formation dynamics in patients with oxalate urolithiasis demonstrated lower initial nucleation rate in comparison with healthy individuals. At the same time aggregation phase was more evident in these patients when compared with healthy individuals. Initial crystal formation delay in diseased subjects unlike healthy depends on initially high concentration of total calcium and particularly ionized calcium and uric acid in urine.

The patients had higher concentrations of total calcium, ionized calcium, uric acid, oxalates and lower level of citrates in urine when compared to healthy individuals. Initial crystal formation delay in patients with oxalate urolithiasis may be considered as a result of injury of compensatory mechanisms which prevent urine oversaturation by lithogenous substances. In healthy individuals these mechanisms provide fast "discarding" of lithogenous ions (calcium and oxalate) excess to microcrystals which have no liability to further growth and aggregation.

С.А. Голованов, В.В. Дрожжева

ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», Москва

Среди факторов риска развития мочекаменной болезни метаболическим нарушениям принадлежит одно из главных мест. Эти литогенные нарушения обмена веществ хорошо известны и роль их в генезе камнеобразования и рецидивов мочекаменной болезни достаточно подробно изучена. К этим метаболическим нарушениям относят избыточную экскрецию с мочой таких литогенных ионов и веществ, как кальций, оксалаты, ураты и сниженную экскрецию цитратов и магния [1].

Определение этих биохимических показателей мочи лежит в основе оценки степени риска развития мочекаменной болезни или ее рецидивов. Действительно, как образование камня, так и дальнейший его рост в значительной степени зависят от соотношения между промоторами (инициаторами и ускорителями) и ингибиторами процесса образования кристаллов [2-4].

Известно, что наиболее частым метаболическим типом мочекаменной болезни является кальций-оксалатный уролитиаз. Процесс образования кристаллов оксалата кальция протекает в несколько последовательных стадий. Развитие перенасыщения мочи ионами оксалата и кальция – зарождение центров кристаллизации (нуклеация) –

эпитаксиальный рост кристаллов (ориентированный рост одного кристалла на поверхности другого, обычно такого же по структуре) – агрегация кристаллов – адгезия агрегатов на поверхности эпителиальных клеток [5-8].

Наиболее часто при нефролитиазе выявляются такие метаболические факторы риска, как гиперкальциурия (36,7-60,9% случаев), гиперурикурия (23-35,8%), гипоцитратурия (28-44,3%), гипероксалурия (8,1-32%) и гипомagneйурия (6,8-19%) [9-11].

Однако в ряде случаев у больных МКБ не удается выявить каких-либо метаболических нарушений литогенного характера. Доля таких пациентов, по данным ряда авторов, бывает довольно значительной, составляя от 11 до 36% [12-18]. Кроме того, достаточно часто (до 40-50% случаев кальциевых камней) гиперкальциурия, как один из ведущих факторов риска камнеобразования, не выявляется [9, 5, 19].

Подобные клинические наблюдения могут быть связаны с наличием в моче особой группы веществ – гликопротеидов, обладающих способностью модулировать процесс образования кристаллов и конкрементов. Эти так называемые макромолекулы мочи экскретируются в мочу клетками тубулярного эпителия и способны ускорять или ингибиро-

вать процессы нуклеации, роста и/или агрегации кристаллов [20, 21]. Среди них – гликопротеид Тамма-Хорсфалла (уромукоид), гликозаминогликаны, уропонтин, нефрокальцин, протромбин F1 (фрагмент протромбина), букинин (фрагмент интер-альфа-ингибитора (I-alpha-I) трипсина). Все эти соединения имеют почечное происхождение, образуются в восходящей или нисходящей части петли Генле, экскретируются в просвет канальцев и в той или иной степени входят в состав матрикса как кальций-оксалатных, так и кальций-фосфатных мочевых кристаллов [22-24].

Влияние макромолекул на процесс образования кристалло- и камнеобразование довольно сложное и в настоящее время активно изучается. При одних условиях макромолекулы оказывают ингибиторное влияние, при других – промоторное. Например, гликопротеид Тамма-Хорсфалла у здоровых лиц обладает ингибиторным влиянием на нуклеацию и агрегацию кристаллов оксалата кальция. У больных оксалатным уролитиазом, особенно в сочетании с гипероксалурией и/или гиперкальциурией, этот белок способен активировать оба эти процесса, а также процесс адгезии микрокристаллов на поверхности эпителия сосочков и чашечек [25,26].

Таким образом, инициация процесса кристаллообразования, а в дальнейшем и камнеобразования, зависит от баланса трех важных сил, ответственных за сохранение метастабильного состояния мочи, – промоторов, ингибиторов и макромолекул мочи.

В связи с этим возникает необходимость в разработке дополнительных методов диагностического исследования, которые позволили бы выявить этот дисбаланс. В настоящей работе предложен подход, позволяющий непосредственно оценивать динамику и основные фазы кристаллообразования в моче

больных оксалатным уролитиазом с использованием модельных систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кристаллообразующую активность мочи исследовали у 111 пациентов (в возрасте 23 до 67 лет) с оксалатным уролитиазом, который у 68 человек (39 мужчин и 29 женщин) имел рецидивное течение. У 43 пациентов (27 мужчин и 16 женщин) была выявлена рецидивная форма оксалатного уролитиаза.

В качестве контроля исследовались биохимические показатели 86 практически здоровых людей (38 мужчины и 48 женщин) в возрасте от 21 года до 62 лет, не имевших урологических заболеваний.

Принцип предлагаемого метода заключается в измерении интенсивности светорассеяния в модельной системе, содержащей разведенную мочу больного, в которой индуцируется процесс образования кристаллов оксалата кальция.

Цельная моча в большинстве подобных экспериментальных систем не используется вследствие ее высокой ингибиторной активности [27]. Требуется разведение мочи для достижения полной ионизации кальция и доведения его уровня до стандартной концентрации [27, 28]. Учитывая это обстоятельство, в данной работе условия измерения были подобраны таким образом, чтобы достичь одинаковой стартовой концентрации общего кальция (4,0 мМ/л) и практически полной его ионизации. Это позволяло сравнивать особенности кристаллообразования у больных и здоровых.

Исследование активности кристаллообразования у больных оксалатным уролитиазом. Скорость образования кристаллов оксалата кальция оценивали по разработанной в лаборатории оригинальной методике. Регистрация динамики падения концентрации ионов кальция выполнялась на приборе Microlyte 3+2 (Kone, Финляндия) при добавлении в модельную систему

мочи больных оксалатным уролитиазом.

Для исследования использовалась порция утренней мочи. Всем больным проводился клинический анализ мочи с микроскопией осадка. При наличии лабораторных признаков воспалительного процесса моча пациента исключалась из дальнейшего исследования.

Перед исследованием мочу разводили в 5 раз физиологическим раствором. Концентрацию ионизированного кальция (Ca^{2+}) в разведенной моче больных доводили 10% раствором CaCl_2 до 4 мМоль/л. Реакцию запускали добавлением аликвотного объема 2 мМ раствора оксалата натрия при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Скорость падения ионов Ca^{2+} в системе регистрировали через 10 сек., 5 мин., 10 мин. и 30 мин. после инициации кристаллообразования. Это давало возможность оценивать динамику гомогенной нуклеации в растворе, перенасыщенном ионами кальция и оксалата.

Известно, что на поверхности кристаллов имеются активные зоны, благодаря которым происходит быстрый рост кристаллической массы в перенасыщенном соответствующими ионами растворе [29]. Исходя из этого, к другой аликвотной части модельного раствора перед индукцией кристаллообразования добавляли суспензию отмытых микрокристаллов оксалата кальция (конечная концентрация 750 мкг кристаллов/мл). Скорость падения ионов Ca^{2+} в системе регистрировали через те же промежутки времени. Это позволяло охарактеризовать динамику гетерогенной нуклеации и роста кристаллов.

Исследование активности нуклеации, роста и агрегации кристаллов оксалата кальция. Скорость процесса нуклеации, роста кристаллов и их агрегации определяли турбидиметрическим методом [30] по разработанной собственной методике. ■

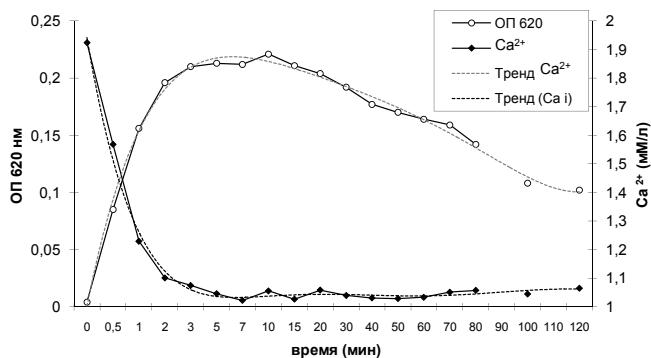


Рисунок 1. Зависимость изменения светорассеивания от скорости образования кристаллической массы в модельной системе (исследования с физиологическим раствором).

ОП 620 нм — оптическая плотность при 620 нм (усл. ед.). Ca^{2+} — концентрация ионизированного кальция (мМ/л). Добавлены линии тренда для обеих кривых.

В основе метода лежит эффект рассеивания света поверхностью образующихся микрокристаллов. К 4,0 мл 4 мМ раствора Ca^{2+} добавляли 0,12 мл исследуемой мочи. Запуск кристаллизации осуществляли путем добавления 4,0 мл 2 мМ раствора оксалата натрия при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Измерения выполняли на автоанализаторе ФП-901М (Labsystems, Финляндия) при длине волны 620 нм через 2 мин., 5 мин., 10 мин., 20 мин., 40 мин., 60 мин., 80 мин., 100 мин. и 120 мин. после инициации кристаллообразования.

Как видно на рисунке 1, с падением уровня ионизированного Ca^{2+} в системе наблюдалось повышение мутности раствора, связанное с образованием микрокристаллов оксалата кальция. Это позволяло судить о трех основных фазах кристаллообразования.

Фаза нуклеации была связана с появлением большого количества микрокристаллов и, следовательно, увеличением площади светорассеивающей поверхности. Ей соответствует равномерное увеличение оптической плотности раствора, наблюдаемое в течение первых 4–5 мин. Выход кривой на плато свидетельствовал о начинающемся процессе роста кристаллов, так как при этом скорость прироста площади светорассеивания начинала заметно отставать от скорости увеличения объема

микрокристаллов. Эта фаза длится 5–10 минут. Наконец, фаза агрегации микрокристаллов соответствовала нисходящей части кривой и падению оптической плотности суспензии кристаллов. Эффект просветления раствора в этом случае связан с образованием агрегатов кристаллов и уменьшением площади светорассеивающей поверхности. Продолжительность фазы до 120 минут.

Контрольные микроскопические исследования показали, что в период роста оптической плотности раствора (фазу нуклеации) число мелких кристаллов (< 10 мк) составляло приблизительно 11–13 тыс/мкл при отсутствии средних и крупных кристаллических частиц. Периоду оптического просветления раствора (фазу агрегации) соответствовало значительное уменьшение числа мелких кристаллов (до 3750–4000/мкл), увеличение числа средних кристаллов (> 50 мк) до 3000–4250/мкл и появление крупных агрегатов размером более 100 мк в количестве 250–750/мкл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика кристаллообразования у больных оксалатным уролитиазом отличалась более низкой начальной скоростью нуклеации по сравнению со здоровыми лицами (рисунок 2, восходящая часть кривых). При этом фаза агрегации была значительно бо-

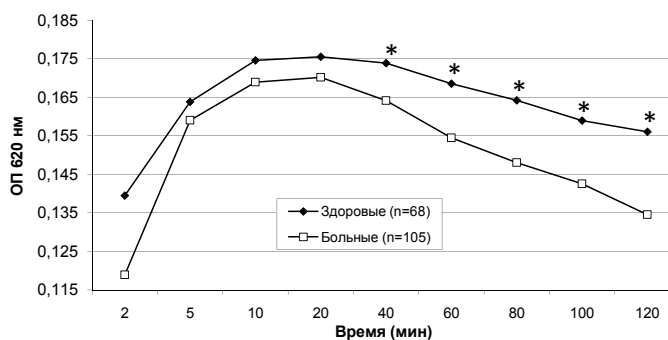


Рисунок 2. Динамика изменения светорассеивания при индукции кристаллообразования в модельной системе у здоровых лиц и больных оксалатным уролитиазом.

ОП 620 нм — значения оптической плотности при волне 620 нм.
* $P < 0,05$

лее выражена по сравнению со здоровыми лицами (рисунок 2, нисходящая часть кривых).

Можно предполагать, что у здоровых людей существует некий защитный механизм, направленный на снижение критических концентраций кальция и оксалата за счет быстрого «сброса» избытка этих ионов в микрокристаллы. При этом образующиеся микрокристаллы не склонны к заметному росту и агрегации и могут элиминироваться с мочой. У больных этот защитный механизм, по-видимому, нарушен. В связи с чем наблюдается выраженная склонность образующихся микрокристаллов к агрегации.

Те же сдвиги в процессе кристаллообразования наблюдались при исследовании скорости образования кристаллов, которую определяли по падению концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) в системе после запуска кристаллообразования (рисунок 3).

Исследования проводили как в условиях гомогенной нуклеации (без добавления взвеси экзогенных микрокристаллов оксалата кальция, линии А), так и в условиях гетерогенной нуклеации (т.е. с добавлением в систему микрокристаллов оксалата кальция, линии В). В последнем случае дополнительное ускорение кристаллообразования достигалось за счет каталитических свойств кристаллической поверхности внесенных

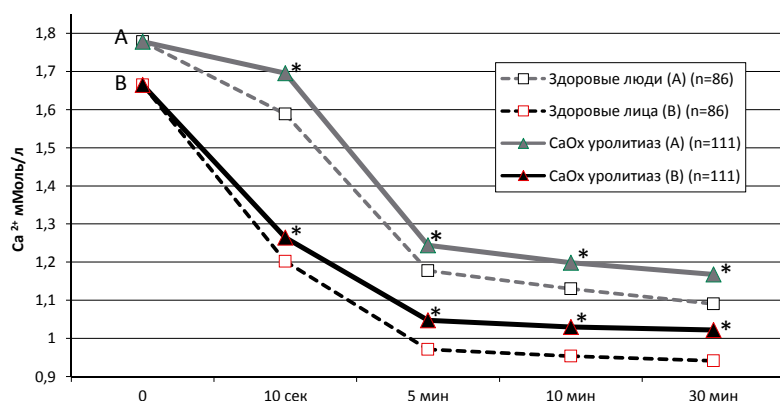


Рисунок 3. Динамика падения концентрации Ca^{2+} в модельной системе. Кривые при гомогенной (А) и гетерогенной (В) инициации кристаллообразования у здоровых лиц и больных оксалатным (CaOx) уролитиазом. * $P < 0,05$ при сравнении больных и здоровых для пары кривых А и пары кривых В.

микросталлов. Можно видеть, что в том и другом случае начальная скорость кристаллообразования у больных была ниже, чем у здоровых.

Для выяснения зависимости параметров кристаллообразующей активности мочи от метаболических факторов исследовали начальную скорость образования кристаллов у больных и здоровых. Ее определяли по падению концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) в системе через 10 сек после запуска кристаллообразования.

Для более детального изучения взаимосвязей физико-химических и биохимических показателей мочи при оксалатном уролитиазе был проведен квартильный анализ данных (рисунки 3 и 4). При этом ранжированный вариационный ряд данных (включая здоровых и больных) делится на четыре равные части. Это дает возможность анализировать только определенную часть вариационного ряда, например, случаи с наименьшими значениями показателя (нижний квартиль распределения) или наибольшими (верхний квартиль).

Таким образом, в нижний квартиль распределения (А) попали все случаи с самой высокой начальной скоростью кристаллообразования, а значит, с наименьшей концентрацией ионизированного кальция на 10 секунде после инициации образова-

ния кристаллов. Соответственно в верхний квартиль (В) – все случаи с наименьшей начальной скоростью кристаллообразования, при которой уровень ионизированного кальция к 10 секунде после старта не падал столь значительно. Отдельно проанализированы данные для больных и здоровых лиц. При этом каждый квартиль (А или В) был представлен данными по 27 больным и 22 здоровым лицам.

На рисунке 4а, отражающем уровень падения Ca^{2+} , видно, что среди всех случаев с самой высокой начальной скоростью кристаллообразования у больных оксалатным уролитиазом отмечается замедление процесса формирования кристаллов по сравнению со здоровыми лицами ($P < 0,05$). И это зависит от исходно высоких концентраций в моче общего кальция и особенно Ca^{2+} и мочевой кислоты (рисунки 4А).

В то же время повышенная концентрация этих метаболических факторов риска в моче здоровых лиц не приводит у них к замедлению кристаллообразования (рисунки 4В, б). А именно, среди всех случаев с замедленным кристаллообразованием (верхний квартиль распределения скорости падения Ca^{2+}) скорость формирования кристаллов у здоровых лиц все же была выше, чем у больных. Такая же закономерность наблюдалась нами при гетерогенной нуклеации, то есть в усло-

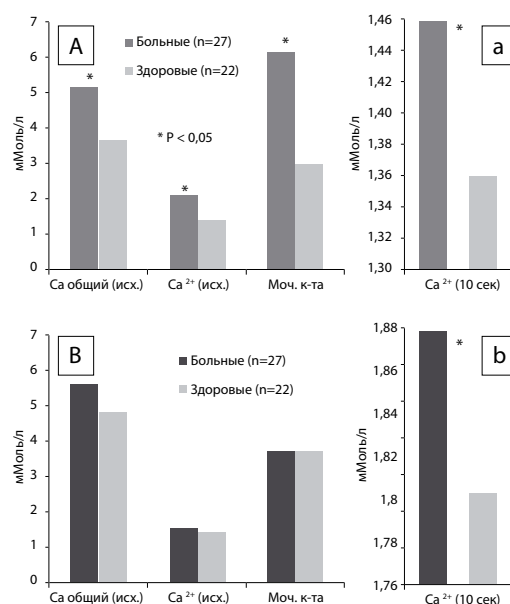


Рисунок 4. Исходные концентрации в моче общего, ионизированного кальция и мочевой кислоты у больных и здоровых. Сравнение нижнего (А) и верхнего (В) квартилей распределения скорости падения Ca^{2+} в модельной системе (гомогенная нуклеация, 10 сек после старта). * $P < 0,05$.

виях дополнительной стимуляции кристаллообразования внесением в модельную систему отмытых кристаллов оксалата кальция (750 мкг кристаллов/мл конечного объема).

Можно полагать, что у здоровых лиц начальная скорость кристаллообразования не зависит от исходно повышенных концентраций мочевой кислоты, общего или ионизированного кальция. Таким образом, ускоренное начало образования кристаллов оксалата кальция у здоровых лиц, по-видимому, имеет другие механизмы, зависящие не от концентраций этих ионов, а регулируемые, возможно, другими субстанциями способными модифицировать процесс кристаллообразования, например, макромолекулами мочи.

Было установлено, что нарушения процесса кристаллообразования у больных имели связь с метаболическими сдвигами. Так, моча больных имела более высокие концентрации общего кальция, ионизированного кальция (Ca^{2+}), мочевой кислоты, оксалатов и более низкую кон-

Таблица 1. Биохимический состав мочи здоровых и больных оксалатным уролитиазом

Показатели	Единицы измерения	Здоровые лица (M ± m)	n	Больные уролитиазом (M ± m)	N	P
Са общ исх	мм/л	4,05 ± 0,26	86	4,95 ± 0,24	108	< 0,025
Ca ²⁺ исх	мм/л	1,46 ± 0,12	86	1,78 ± 0,11	111	< 0,05
Фосфаты	мм/л	22,65 ± 0,76	79	22,55 ± 0,63	106	0,26
Мочевая к-та	мм/л	3,13 ± 0,22	79	4,10 ± 0,41	106	0,058
Оксалаты	мм/л	330,0 ± 19,7	70	504,1 ± 35,1	96	< 0,001
Цитраты	мм/л	3,58 ± 0,15	78	2,48 ± 0,13	106	< 0,001
Магний	мм/л	1,77 ± 0,11	79	2,12 ± 0,13	106	0,17

P – показатель достоверности различия результатов исследований между здоровыми и больными

Таблица 2. Кальций мочи у больных оксалатным уролитиазом до и после проведения пробы с ограничением потребления пищевого кальция

Показатели	Единицы измерения	До пробы (M ± m)	После пробы (M ± m)	n	P
Са общ.	мм/сут	11,16 ± 0,16	5,64 ± 0,41	17	< 0,001
Са утр.	мм/л	6,57 ± 0,62	4,06 ± 0,41	17	< 0,001
Ca ²⁺ утр.	мм/л	2,39 ± 0,24	1,60 ± 0,11	17	< 0,05

P – показатель достоверности различия результатов исследований до и после проведения пробы

центрацию цитратов по сравнению со здоровыми людьми (таблица 1).

В целом же, как указывалось выше, у больных оксалатным уролитиазом «сброс» избытка кальция замедлен, по-видимому, вследствие повреждения компенсаторных механизмов, препятствующих перенасыщению мочи литогенными субстанциями. Можно полагать, что одной из причин этого могут быть исходно высокие концентрации ионизированного и общего кальция и особенно мочевой кислоты, способной, как известно, ослаблять активность нуклеации и роста кристаллов оксалата кальция [31].

Значение гиперкальциурии как фактора, повреждающего защитные механизмы, препятствующие литогенезу, может быть косвенно подтверждено следующими наблюдениями.

Нами была исследована так называемая «кальциевая емкость» мочи. Суть исследования состояла в том, чтобы выяснить способность мочи больных и здоровых связывать избыток внесенного в мочу внешнего Ca²⁺, повышающего конечную концентрацию ионизированного кальция на 7,215 мм/л.

У больных добавленный внешний ионизированный кальций увеличивает долю связанного кальция на 3,4%, тем самым повышая литогенный «кальциевый потенциал», в то время как у здоровых людей добавленный избыточный ионизированный кальций приводит к обратному эффекту. Доля связанного кальция мочи при этом уменьшается на 2,72% (P = 0,05), увеличивая долю свободного иона. Такой кальций уже готов для «сброса» в нуклеолы и микрокристаллы на

самом первом этапе формирования кристаллов, – нуклеации. Этим, по-видимому, и объясняется быстрое развитие нуклеации у здоровых лиц при запуске кристаллообразования.

Как известно, гиперкальциурия – один из главных метаболических факторов развития кальций-оксалатного уролитиаза. Мы попытались выяснить, возможно ли путем устранения гиперкальциурии повлиять на динамику процессов нуклеации, роста и агрегации кристаллов у больных оксалатным уролитиазом. С этой целью исследовали мочу тех пациентов с оксалатным уролитиазом, у которых была выявлена гиперкальциурия. У таких пациентов проводили пробу с ограничением потребления пищевого кальция для выявления типа гиперкальциурии. Пробу проводили в течение 3-5 дней, что в результате приводило к снижению суточной экскреции кальция с мочой, а также к снижению в утренней моче общего и ионизированного кальция (таблица 2).

Исследование литогенного потенциала мочи показало, что динамика кристаллообразования до и после

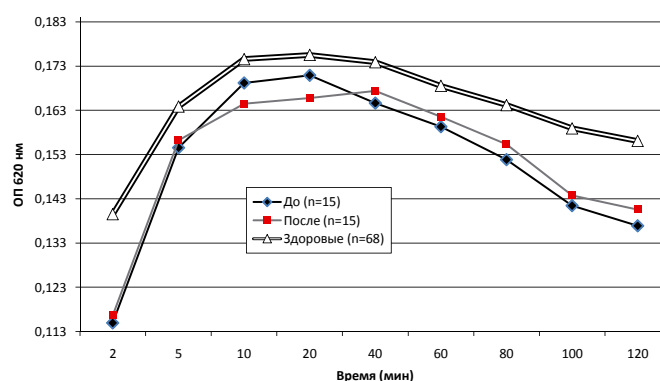
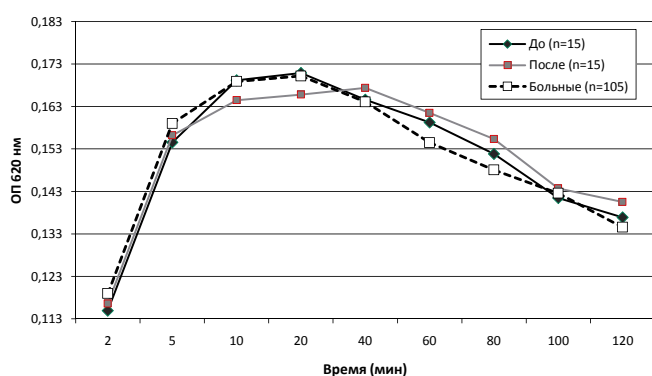


Рисунок 5. Динамика изменения светорассеивания при индукции кристаллообразования в модельной системе у больных оксалатным уролитиазом с гиперкальциурией до и после проведения пробы с ограничением потребления пищевого кальция. Для сравнения представлены аналогичные кривые, характерные для всей группы больных оксалатным уролитиазом (пунктирная линия, рис А) и для здоровых лиц (двойная линия, рис В).

проведения пробы практически не изменялась. Таким образом, устранение гиперкальциурии не влияло на скорость основных фаз кристаллообразования. Более того, кривые практически полностью совпадали с типичной кривой кристаллообразования, характерной для основной группы больных оксалатным уролитиазом (рисунок 4А, пунктирная линия).

В противоположность этому, обе эти кривые заметно отличались от кривой, типичной для здоровых лиц (рисунок 4В, двойная линия). То есть у больных после проведения пробы с ограничением потребления пищевого кальция и устранения гиперкальциурии сохранялись те же нарушения на стадиях нуклеации и агрегации, о которых говорилось выше.

Таким образом, выявление известных метаболических факторов

риска пока продолжает оставаться основным инструментом диагностики литогенных метаболических нарушений и средством врачебного контроля за их коррекцией.

Однако, как было показано на примере с устранением такого фактора риска у больных, как гиперкальциурии, подобные лечебные воздействия могут не достигать желаемой цели, поскольку не затрагивают других механизмов, ответственных за литогенность мочи.

В последние годы особое внимание уделяется изучению свойств таких активных модификаторов кристаллообразования, как макромолекул мочи. В связи с этим возникает необходимость разработки новых методов лабораторного мониторинга больных с оксалатным уролитиазом, то есть, таких методов, которые давали бы

возможность оценивать литогенный потенциал мочи в целом, учитывая совместное влияние макромолекул мочи и метаболических факторов риска на различные этапы процесса формирования мочевого конкремента.

Предлагаемые в настоящей работе методические подходы, с нашей точки зрения, могут служить основой для разработки диагностических методов, предназначенных для оценки степени риска развития мочекаменной болезни и прогнозирования рецидивов камнеобразования. Такие методы могут быть использованы для динамического контроля литогенной активности мочи при проведении метафилактики у больных кальций-оксалатным уролитиазом, а также для оценки эффективности новых фармпрепаратов, разрабатываемых для лечения мочекаменной болезни. ■

Ключевые слова: оксалат кальция, оксалатный уролитиаз, методы исследования образования кристаллов оксалата кальция, кристаллообразование, нуклеация.

Keywords: calcium oxalate, crystal formation, oxalate urolithiasis, assay methods for calcium oxalate crystal formation, nucleation, growth and aggregation of calcium oxalate crystals.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pak C.Y., Skurla C., Harvey J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation // J Urol. 1985. Vol. 134, № 5. P. 867-870.
2. Ryall R.L., Stapleton A.M.F. Urinary macromolecules in calcium oxalate stone and crystal matrix: good, bad, or indifferent // Calcium Oxalate in Biological Systems / Ed. S.R. Khan. - Boca Raton: CRC Press, 1995. P. 265-290.
3. Hess B., Kok D.J. Nucleation, growth, and aggregation of stone forming crystals // Kidney Stones: Medical and Surgical Management / Eds. F.C. Coe, M.J. Favus, C.Y.C. Pak, J.H. Parks and G.M. Preminger. - Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 3-32.
4. Khan S.R. Interactions between stone-forming calcific crystals and macromolecules // Urol. Int. 1997. Vol. 59, № 2. P. 59-71.
5. Фрейтар Д., Хруска К. Патогизиология нефролитиаза / Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. / Под ред. С. Клара. М. Медицина. 1987. С. 390-420.
6. Hess B. Neue pathophysiologische Aspekte der Nephrolithiasis // Schweiz. Med. Wsch. 1989. Vol. 119, № 26. P. 929-934.
7. Berland Y., Boistelle R., Olmer M. Urinary supersaturation with respect to brushite in patients suffering calcium oxalate lithiasis // Nephrol. Dial. Transplant. 1990. Vol. 5, № 3. P. 179-184.
8. Baumann J.M. Stone prevention: why so little progress? [editorial] // Urol. Res. 1998. Vol. 26, № 2. P. 77-81.
9. Levy F.L., Adams-Huet B., Pak C.Y. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol // Am J Med. 1995. Vol. 98, № 1. P. 50-59.
10. Hess B., Hasler-Strub U., Ackermann D., Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis // Nephrol. Dial. Transplant. 1997. Vol. 12. P. 1362-1368.
11. Pak C.Y., Poindexter J.R., Adams-Huet B., Pearle M.S. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities // Am J. Med. 2003. Vol. 115, № 1. P. 26-32.
12. Breslau N.A., Pak C.Y.C. Metabolic evaluation. / Stones: Clinical Management of Urolithiasis / Ed. R.A. Roth, B. Finlayson. Baltimore, London: Williams & Wilkins, 1983. P. 168-180.
13. Abraham P.A., Smith Ch. L. Medical Evaluation and Management of Calcium Nephrolithiasis // Med. Clin. of North. Am. 1984. Vol. 68, № 2. P. 281-299.
14. Ettinger B. Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis? // J. Urol. 1989. Vol. 141, pt 2. P. 738-741.
15. Liatsikos E.N., Bernardo N.O., Dinlen C.Z., Kapoor R., Smith A.D. Caliceal diverticular calculi: is there a role for metabolic evaluation? // J. Urol. 2000. Vol. 164, № 1. P. 18-20.
16. Sutherland J.W., Parks J.H., Coe F.L. Recurrence after a single renal stone in a community practice // Mineral Electrolyte Metabolism. 1985. Vol. 11. P. 67-69.
17. Strauss A.L., Coe F.L., Parks J.H. Formation of a single calcium stone of renal origin. Clinical and laboratory characteristics of patients // Arch Intern Med. 1982. Vol. 142, № 3. P. 504-507.
18. Orakzai N., Hanbury D.C., Farrington K. Screening for biochemical abnormalities in urolithiasis patients // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2004. Vol. 16, № 2. P. 60-62.
19. Yagisawa T., Hayashi T., Yoshida A., Kobayashi Ch., Okuda H., Ishi-kawa N., Toma H. Comparison of Metabolic Risk Factors in Patients with Recurrent Urolithiasis Stratified according to Age and Gender // Eur. Urol. 2000. Vol. 38. P. 297-301.
20. Baumann J.M., Affolter B., Caprez U., Clivaz C., Glück Z., Weber R. Stabilization of calcium oxalate suspension by urinary macromolecules, probably an efficient protection from stone formation // Urol Int. 2007. Vol. 79, № 3. P. 267-272.
21. Baumann J.M., Affolter B., Meyer R. Crystal sedimentation and stone formation // Urol Res. 2010. Vol. 38, № 1. P. 21-27.
22. Atmani F., Opalko F.J., Khan S.R. Association of urinary macromolecules with calcium oxalate crystals induced in vitro in normal human and rat urine // Urol. Res. 1996. Vol. 24, № 1. P. 45-50.
23. Hojgaard I., Fornander A.M., Nilsson M.A., Tiselius H.G. Crystallization during volume reduction of solutions with an ion-composition corresponding to that in the distal tubuli // Scanning Microsc. 1996. Vol. 10, № 2. P. 487-497. discussion 497-498.
24. Maslamani S., Glenton P.A., Khan S.R. Changes in urine macromolecular composition during processing // J. Urol. 2000. Vol. 164. P. 230-236.
25. Worcester E.M. Urinary calcium oxalate crystal growth inhibitors // J. Am. Soc. Nephrol. 1994. Vol. 5, Suppl 1. P. 46-53.
26. Hess B., Jordi S., Zipperle L., Ettinger E., Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15, № 3. P. 366-374.
27. Tiselius H.-G., Fornander A.M., Nilsson A. Inhibition of Calcium Oxalate Crystallization in Urine // Urol. Res. 1987. Vol. 15. P. 83-86.
28. Sarig S., Garti M., Azoury R., Wax Y., Perlberg P. A Method for Discrimination Between Calcium Oxalate Stone Formers and Normals // J. Urol. 1982. Vol. 128. P. 645-649.
29. Baumann J.M. Problems related to the measurement of crystallization conditions in whole urine // Urol. Res. 1989. Vol. 17. P. 143-151.
30. Hess B., Meinhardt L., Zipperle R., Giovanoli R., Jaeger P. Simultaneous measurement of calcium oxalate crystal nucleation and aggregation: impact of various modifiers // Urol. Res. 1995. Vol. 23. P. 231-238.
31. Zerwekh J.E., Holt K., Pak C.Y. Natural urinary macromolecular inhibitors: attenuation of inhibitory activity by urate salts // Kidney Int. 1983. Vol. 23, № 6. P. 838-841.