

Метафилактика мочекаменной болезни

Всем пациентам, страдающим мочекаменной болезнью (МКБ), независимо от их индивидуального риска, следует соблюдать общие профилактические меры, указанные в таблице 1.

Основная их задача заключается в нормализации привычной диеты и образа жизни пациента. Пациентам группы высокого риска камнеобразования необходимо проводить специфическую профилактику рецидива, которая, как правило, является медикаментозной и основана на анализе состава камня.

Перевод: К.А. Ширанов

1. Общие профилактические меры

1.1. Потребление жидкости

В исследованиях неоднократно показана обратная зависимость между образованием камней и высоким потреблением жидкости [442–444]. Действие фруктовых соков в основном связано с содержанием в них цитратов или бикарбонатов [445]. Если в них содержатся ионы водорода, то конечным результатом будет нейтрализация. Однако если присутствует калий, то повышаются рН и уровень цитратов [446, 447]. В крупном рандомизированном исследовании пациентов с более чем одним эпизодом мочекаменной болезни (любой состав камня) и потреблением легких напитков более 160 мл/сут включили в группу уменьшения их потребления или отсутствия лечения. Хотя в лечебной группе отмечалось статистически значимое снижение риска симптоматического рецидива камней (ОР: 0,83 [ДИ: 0,71–0,98]), уровень доказательности этих результатов низкий, поскольку они получены только в одном исследовании [444, 448].

1.2. Питание

Питание должно быть сбалансированным, с употреблением всех видов продуктов, но без злоупотребления каким-либо из них [444, 449, 450].

Фрукты, овощи и клетчатка: следует употреблять больше фруктов и овощей из-за полезного действия клетчатки, хотя ее роль в профилактике рецидиве камнеобразования по-прежнему обсуждается [451–454]. Благодаря содержанию щелочей в растительных продуктах достигается повышение рН мочи.

Оксалаты: следует ограничивать потребление продуктов, богатых оксалатами, чтобы избежать их избытка [445], особенно пациентам с повышенной экскрецией оксалатов.

Витамин С: хотя витамин С является предшественником оксалата, его роль в качестве фактора риска для образования камней, состоящих из оксалата кальция, остается противоречивой [455]. Тем не менее следует рекомендовать пациентам с ри-

ском образования камней из оксалата кальция избегать чрезмерного потребления витамина С.

Животные белки: следует избегать чрезмерного их потребления [456, 457] и ограничить дозой 0,8–1,0 г/кг массы тела. Чрезмерное содержание животных белков в диете способствует камнеобразованию несколькими путями, включая гипоцитратурию, низкий уровень рН мочи, гипероксалурию и гиперурикозурию.

Кальций: если нет строгих противопоказаний, не следует ограничивать его потребление, поскольку существует обратная зависимость между содержанием кальция в диете и образованием кальциевых камней [452, 458]. Ежедневное потребление кальция должно составлять 1000–1200 мг/сут [16]. Не рекоменду-

ТАБЛИЦА 1. Общие профилактические меры

Потребление жидкости (рекомендации по питьевому режиму)	<ul style="list-style-type: none"> • Количество жидкости: 2,5–3,0 л/сут • Равномерное потребление жидкости в течение дня • Напитки с нейтральным рН • Диурез: 2,0–2,5 л/сут • Удельный вес мочи: < 1010
Рекомендации по сбалансированному питанию	<ul style="list-style-type: none"> • Сбалансированное питание* • Большое количество овощей и клетчатки • Норма потребления кальция: 1000–1200 мг/сут • Ограниченное потребление хлорида натрия: 4–5 г/сут • Ограниченное потребление белков животного происхождения: 0,8–1,0 г/кг/сут
Рекомендации по образу жизни для устранения общих факторов риска	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживайте нормальный ИМТ • Обеспечивайте достаточную физическую активность • Не допускайте обезвоживания организма

* Не следует злоупотреблять витаминными препаратами

Внимание: потребность в белке зависит от возраста, поэтому следует очень осторожно подходить к ограничению потребления белка у детей.

ется принимать препараты кальция, за исключением пациентов с кишечной гипероксалурией, при которой следует принимать кальций во время еды для связывания оксалатов в кишечнике [444, 457, 459]. Людям пожилого возраста, которые не страдают мочекаменной болезнью, но принимают дополнительно препараты кальция, необходимо рекомендовать прием достаточного количества жидкости для профилактики повышения уровня кальция в моче, что позволяет снизить или устранить риск образования камней [460].

Натрий: ежедневное потребление натрия не должно превышать 3–5 г [16]. Повышенное потребление натрия неблагоприятно влияет на состав мочи:

- повышается выведение кальция из-за снижения канальцевой реабсорбции;
- снижается уровень цитратов в моче из-за потери бикарбонатов;
- повышается риск образования

кристаллов натриевой соли мочевой кислоты.

Риск образования кальциевых камней можно уменьшить, ограничив потребление натрия и животных белков [456, 457]. Только у женщин подтверждена прямая зависимость между потреблением натрия и риском первичного камнеобразования [458, 461]. Кроме того, не проводилось проспективных клинических исследований, в которых бы оценивали роль ограничения потребления натрия в качестве независимого фактора снижения риска камнеобразования.

Ураты: необходимо ограничить потребление пищи, богатой пуринами, при камнях из оксалата кальция, связанных с гиперурикозурией [462, 457] и камнях из мочевой кислоты. Потребление пуринов не должно превышать 500 мг/сут [16].

1.3. Образ жизни

На риск камнеобразования влияют факторы, связанные с образом жизни,

например ожирение [464] и артериальная гипертензия [465, 466].

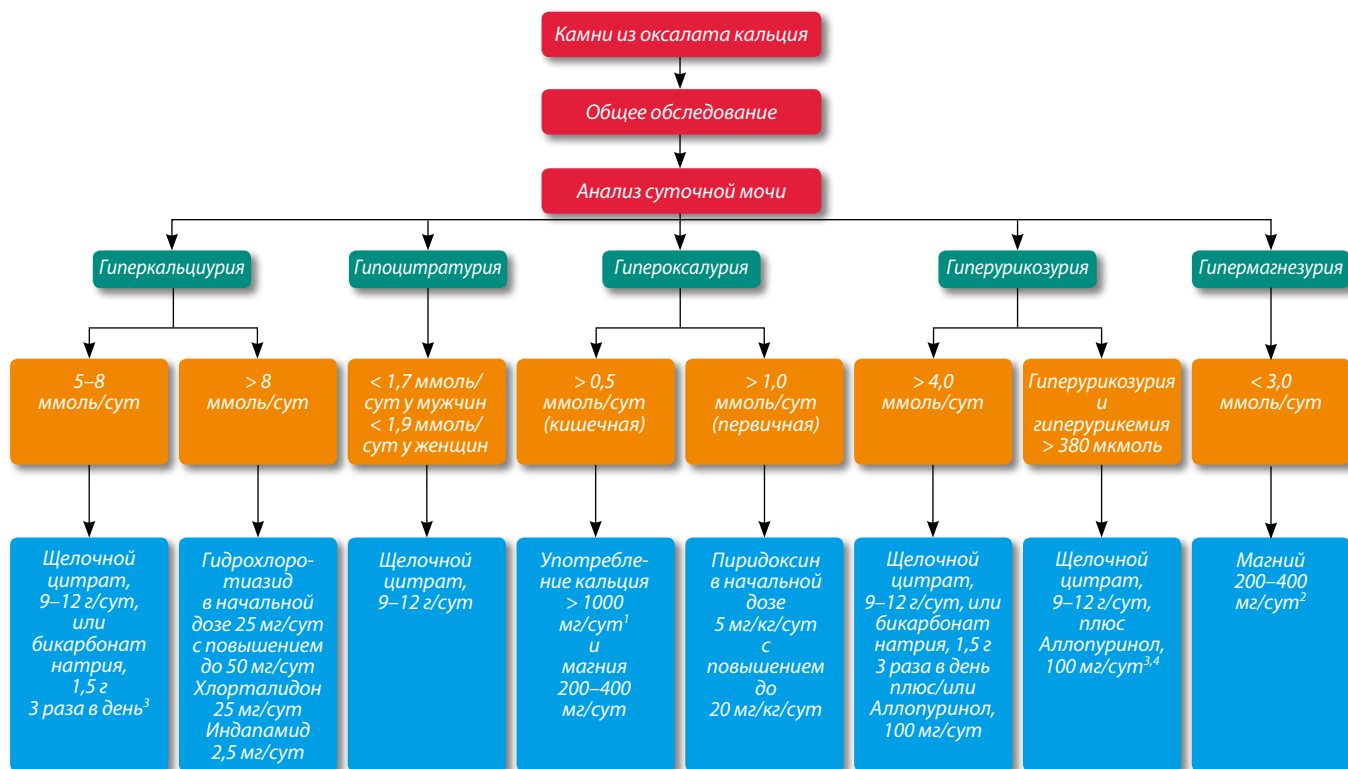
1.4. Рекомендации по метафилактике

Рекомендации	УД	СР
Следует рекомендовать пациентам употреблять большое количество жидкости, чтобы суточный диурез составлял > 2,5 л	1b	A
Пациентам с небольшим объемом суточной мочи необходимо рекомендовать принимать больше жидкости	1b	A

2. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней и медикаментозная метафилактика

2.1. Введение

Пациентам группы высокого риска рецидива камнеобразования необходимо получать медикаментозное лечение. В идеале препарат должен препятствовать камнеобразованию,



¹ Не допускайте чрезмерной экскреции кальция.

² Терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности.

³ В литературе нет данных о том, что комбинированная терапия (тиазид + цитрат) (тиазид + аллопуринол) превосходит по эффективности монотерапию тиазидом [466, 473].

⁴ Фебуксостат 80 мг/сут.

Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из оксалата кальция

ТАБЛИЦА 2. Лекарственные препараты, которые используются для метафилактики камнеобразования (характеристики, особенности и дозы)

Препарат	Показания	Доза	Специфика и побочные эффекты	Тип камня	Литература
Щелочные цитраты	Подщелачивание Гипоцитратурия Ингибирование кристаллизации оксалата кальция	5–12 г/сут (14–36 ммоль/сут) Дети: 0,1–0,15 г/кг/сут	Ежедневная доза для подщелачивания мочи зависит от pH мочи	Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[49, 444, 467–474]
Аллопуринол	Гиперурикозурия Гиперурикемия	100–300 мг/сут Дети: 1–3 мг/кг/сут	100 мг при изолированной гиперурикозурии Коррекция дозы при почечной недостаточности	Оксалаты кальция Мочевая кислота Аммония урат 2,8-дигидроксиадинин	[475–479]
Кальций	Кишечная гипероксалурия	1000 мг/сут	Прием за 30 мин до еды	Оксалаты кальция	[457–459]
Каптоприл	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	75–150 мг	Препарат второй линии из-за выраженных побочных эффектов	Цистин	[480, 481]
Фебуксостат	Гиперурикозурия Гиперурикемия	80–120 мг/сут	Противопоказан при обострении подагры, беременности Образование камней из ксантина	Оксалаты кальция Мочевая кислота	[482, 483]
L-метионин	Подкисление мочи	600–1500 мг/сут	Гиперкальциурия, деминерализация костей, системный ацидоз Не подходит для длительного применения	Инфекционные камни Аммония урат Фосфаты кальция	[49, 484, 485]
Магний	Изолированная гипомagneзурия Кишечная гипероксалурия	200–400 мг/сут Дети: 6 мг/кг/сут	Коррекция дозы при почечной недостаточности. Диарея, хроническая потеря щелочей, гипоцитратурия	Оксалаты кальция	[486, 487] данные низкого уровня
Натрия бикарбонат	Подщелачивание Гипоцитратурия	4,5 г/сут		Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[488]
Пиридоксин	Первичная гипероксалурия	Исходная доза 5 мг/кг/сут Максимальная – 20 мг/кг/сут	Полинейропатия	Оксалаты кальция	[489]
Тиазиды (гидрохлортиазид)	Гиперкальциурия	25–50 мг/сут Дети: 0,5–1 мг/кг/сут	Риск снижения артериального давления, сахарного диабета, гиперурикемии, гипокалиемии, с последующим внутриклеточным ацидозом и гипоцитратурией.	Оксалаты кальция Фосфаты кальция	[49, 486, 490–498]
Тиопронин	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	Исходная доза 250 мг/сут Максимальная – 2000 мг/сут	Риск тахифилаксии и протеинурии	Цистин	[499–502]

не иметь побочных эффектов и быть легким в применении. Эти аспекты имеют важное значение для высокого уровня комплаентности лечению. В таблице 2 приводятся описание, основные характеристики наиболее часто употребляемых препаратов для метафилактики.

2.2. Камни из оксалата кальция

Критерии высокого риска рецидива камней из оксалата кальция представлены в разделе 3.1.2 EAU.

2.2.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, натрий, калий, хлорид, ионизированный кальций (или общий кальций + альбумин), мочевую кислоту, паратгормон (ПТГ) и витамин D (в случае повышенного уровня кальция). Анализ мочи включает определение объема, pH и удельного веса мочи, уровня кальция, оксалата, мочевой кислоты, цитрата, натрия и магния.

2.2.2. Интерпретация результатов и этиология

Алгоритм диагностики и лечения при камнях из оксалата кальция представлен на рисунке 4.2 [49, 444, 468–470, 475–477, 482, 486–488, 490–497, 503–507].

К наиболее частым метаболическим нарушениям, выявляемым у пациентов с камнями из оксалата кальция, относятся гиперкальциурия, которая встречается в 30–60% случаев, гипероксалурия (26–67%), гиперурикозурия (15–46%), гипомагнизурия (7–23%) и гипоцитратурия (5–29%). Эти показатели могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности [503].

- При повышенном уровне ионизированного кальция в сыворотке крови (или общего кальция и альбумина) необходимо измерить уровень интактного ПТГ, чтобы подтвердить или исключить ГПТ.
- Постоянно низкий уровень pH мочи (< 5,8) способствует кристаллизации мочевой кислоты и оксалата кальция. Кроме того, к этому может приводить повышенная экскреция мочевой кислоты (> 4 ммоль/сут у взрослых и > 12 мг/кг/сут у детей).

- Постоянный уровень pH мочи > 5,8 в течение дня свидетельствует о ПКА при условии, что исключена ИМП. Тест с нагрузкой хлоридом аммония позволяет подтвердить ПКА и определить его вид (раздел 4.6.5).
- Гиперкальциурия может быть связана с нормокальциемией (идиопатическая гиперкальциурия или гранулематозные болезни) или гиперкальциемией (ГПТ, гранулематозные болезни, избыток витамина D или злокачественные опухоли).
- Гипоцитратурия (< 1,7 ммоль/сут у мужчин и < 1,9 ммоль/сут у женщин) разделяется на идиопатическую или вторичную к метаболическому ацидозу или гипокальциемии.
- Экскреция оксалата выше 0,5 ммоль/сут у взрослых (> 0,37 ммоль/1,73 м²/сут у детей) служит подтверждением гипероксалурии:
 - первичной гипероксалурии (экскреция оксалата, как правило, ≥ 1 ммоль/сут), которая существует в 3 генетически обусловленных формах;
 - вторичной гипероксалурии (выведение оксалата ≥ 0,5 ммоль/сут, зачастую < 1 ммоль/сут), которая развивается в результате повышенного всасывания оксалата в кишечнике или чрезмерного поступления оксалата с пищей;
 - «мягкой» гипероксалурии (выведение оксалата 0,45–0,85 ммоль/сут), которая часто определяется у пациентов с камнями из оксалата кальция неясного происхождения.
- Гипомагнизурия (< 3,0 ммоль/сут) может быть связана с низким поступлением с пищей или недостаточным всасыванием в кишечнике (хроническая диарея).

2.2.3. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. При камнях, вызванных гипероксалурией, следует потреблять пищу с низким содержанием оксалатов, тогда как при камнях, вызванных гиперурикозурией, рекомендуется ограничивать потребление пуринов. На рисунке 1 представлены диагностический алгоритм и фарма-

кологическое лечение при камнях из оксалата кальция [49, 444, 468–470, 475–477, 482, 486–488, 490–497, 503–507].

В литературе опубликованы только данные низкого уровня доказательности по эффективности метафилактики на основе состава камня и биохимических показателей или изменений биохимического состава мочи на фоне лечения [444].

2.2.4. Рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи)

Показатели мочи	Рекомендуемое лечение	УД	СР
Гиперкальциурия	Тиазид + цитрат калия	1a	A
Гипероксалурия	Ограничение потребления оксалатов	2b	A
	Цитрат калия	3-4	C
Кишечная гипероксалурия	Препараты кальция	2	B
	Ограничение потребления жира и оксалатов	3	B
Гипоцитратурия	Цитрат калия	1b	A
Гипоцитратурия	При непереносимости цитрата калия натрия бикарбонат	1b	A
Гиперурикозурия	Аллопуринол	1a	A
	Фебуксостат	1b	A
Высокое содержание натрия	Ограничение потребления соли	1b	A
Низкий объем выделяемой мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A
Содержание мочевины, свидетельствующее о высоком потреблении животных белков	Ограничение потребления животных белков	1b	A
Нарушений не обнаружено	Высокое потребление жидкости	2b	B

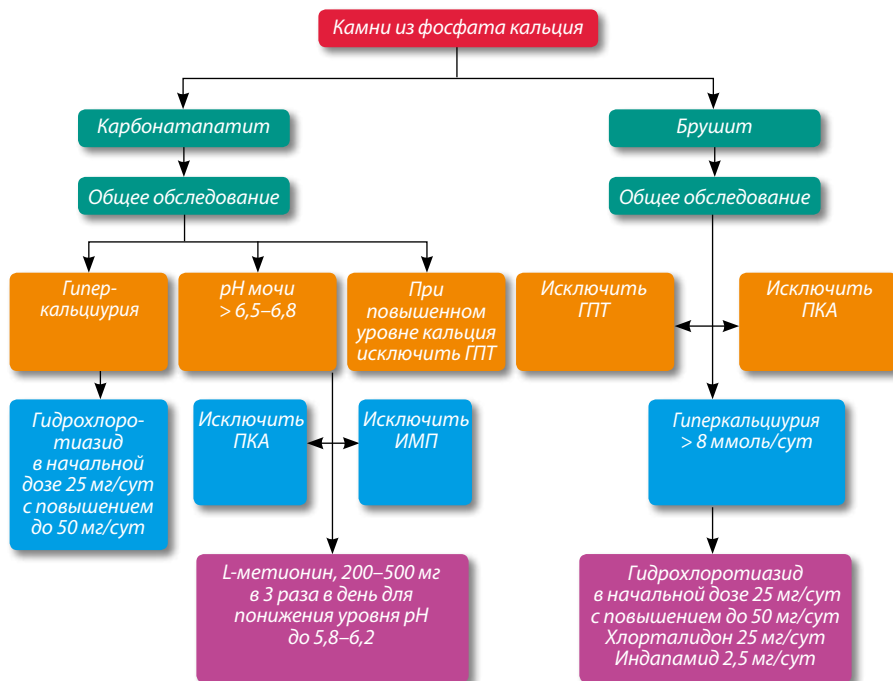


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция

2.3. Камни из фосфата кальция

У некоторых пациентов с камнями из фосфата кальция повышен риск рецидива. Подробная информация по выявлению пациентов с высоким риском представлена в разделе 3.1.2 EAU.

Фосфат кальция в основном встречается в виде 2 совершенно различных минералов: карбонатапатита и брушита. Кристаллизация карбонатапатита происходит при уровне pH > 6,8 и может быть связана с инфекцией.

Брушит кристаллизуется при узком диапазоне pH (6,5–6,8) и высоком содержании кальция (> 8 ммоль/сут) и фосфата (> 35 ммоль/сут) в моче. Его кристаллизация не связана с ИМП.

К возможным причинам образования камней из фосфата кальция относятся ГПТ, ПКА и ИМП. В каждом из этих случаев проводится различное лечение.

2.3.1. Диагностика

Для постановки диагноза необходимо выполнить анализ крови на креатинин, натрий, калий, хлорид, ионизированный кальций (или общий кальций + альбумин) и ПТГ (в случае повышенного уровня каль-

ция). Анализ мочи включает определение объема, pH и удельного веса мочи, уровня кальция, фосфата и цитрата.

2.3.2. Интерпретация результатов и этиология

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция представлен на рисунке 2.

2.3.3. Медикаментозное лечение [49, 444, 490, 491, 495, 507]

Как правило, образование камней из фосфата кальция связано с ГПТ или ПКА. Большинству пациентов с первичным ГПТ требуется хирургическое лечение, а ПКА поддается медикаментозной коррекции. Если исключен диагноз первичного ГПТ или ПКА, медикаментозное лечение камней из фосфата кальция заключается в эффективном снижении уровня кальция в моче с помощью тиазидов. При постоянном уровне pH мочи > 6,2 целесообразно назначение L-метионина для подкисления мочи. При камнях из фосфата кальция, вызванных инфекцией, необходимо соблюдать рекомендации для «инфекционных» камней.

2.3.4. Рекомендации по лечению камней из фосфата кальция

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение	УД	СР
Назначить тиазиды при гиперкальциурии	1a	A
Рекомендовать подкислять мочу при изменениях pH	3-4	C
Назначить антибиотики при ИМП	3-4	C

2.3.5. Нарушения и заболевания, связанные с образованием кальциевых камней

2.3.5.1. Гиперпаратиреоз (ГПТ) [508–511]

Первичный ГПТ выявляется у 5% пациентов с кальциевыми камнями. Частота камней почки у больных с первичным ГПТ составляет около 20%. При повышенном уровне ПТГ значительно увеличивается обмен кальция, что приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии. В ряде случаев определяется незначительно повышенный уровень кальция, а содержание ПТГ – на уровне верхней границы нормы, поэтому необходимо повторно определять их показатели, предпочтительно натощак. У пациентов с ГПТ камни могут содержать кристаллы оксалата и фосфата кальция.

При подозрении на ГПТ следует выполнить обследование шеи для подтверждения диагноза. Вылечить первичный ГПТ можно только хирургическим путем.

2.3.5.2. Гранулематозные болезни [511]

Гранулематозные болезни, включая саркоидоз, могут осложняться развитием гиперкальциемии, вторично к повышению синтеза кальцитриола. Уровень этого гормон не контролируется ПТГ, что приводит к повышению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и подавлению синтеза ПТГ. Лечение направлено на подавление активности гранулематозного заболевания и может включать стероиды, гидроксихлорохин или кетоконазол. Лечение проводится профильным специалистом.

2.3.5.3. Первичная гипероксалурия (ПГ) [489]

Пациентов с ПГ следует направлять в специализированные клиники, т. к. для успешного лечения требуются междисциплинарный подход и большой опыт. Главная цель терапии заключается в снижении эндогенного образования оксалата, которое у пациентов с ПГ значительно повышено. Примерно у трети пациентов с ПГ 1-го типа пиридоксин позволяет достичь нормализации или значительного снижения выведения оксалата с мочой. Нормальное разведение мочи достигается повышением потребления жидкости до 3,5–4,0 л в день для взрослых (для детей – 1,5 л/м² поверхности тела) и равномерным потреблением жидкости в течение дня.

К медикаментозным способам предотвращения кристаллизации оксалата кальция относятся диуретики, щелочные цитраты и магний. При терминальной стадии почечной недостаточности для лечения ПГ необходима одновременная трансплантация печени и почки.

Возможны следующие схемы лечения:

- пиридоксин при ПГ 1-го типа: 5–20 мг/кг/сут в зависимости от выведения оксалата с мочой и переносимости лечения пациентом;
- щелочной цитрат: 9–12 г/сут для взрослых, 0,1–0,15 мЭкв/кг/сут для детей;
- магний: 200–400 мг/сут (терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности).

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение первичной гипероксалурии УД СР

Направить пациента с выявленной первичной гипероксалурией в специализированный центр, в котором проводится многопрофильное лечение.

Назначить пиридоксин при первичной гипероксалурии 3 В

2.3.5.4. Кишечная гипероксалурия [459, 512]

Кишечная гипероксалурия – характерное заболевание у пациентов с нарушением всасывания жиров в кишечнике. Это заболевание, связан-

ТАБЛИЦА 3. Типы наследования почечного канальцевого ацидоза

Тип наследования	Ген/продукт ген/функция	Фенотип
Аутосомно-доминантный	SLC4A1/AE1/Cl- бикарбонатный обменник	Гиперкальциурия, гипокалиемия, остеомаляция
Аутосомно-рецессивный с потерей слуха	ATP6V1B1/B1 субъединица вакуолярной H ⁺ -АТФ-азы/секреция протонов	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит
Аутомосомно-рецессивный	ATP6V0A4/A4 субъединица вакуолярной H ⁺ -АТФ-азы/секреция протонов	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит

ное с высоким риском камнеобразования, может развиваться после резекции кишечника, операций для лечения ожирения, при болезни Крона и недостаточности поджелудочной железы.

Наряду с гипероксалурией у таких пациентов в результате потери щелочей развивается гипоцитратурия. При этом, как правило, отмечаются низкие показатели рН мочи, снижение уровня кальция в моче и уменьшение объема мочи. Все перечисленные нарушения приводят к значительному пересыщению оксалата кальция, кристаллурии и камнеобразованию.

К специфическим профилактическим мерам относятся:

- ограничение потребления пищи, богатой оксалатами;
- ограничение потребления жиров;
- прием препаратов кальция во время еды, чтобы обеспечить связывание оксалата с кальцием в кишечнике [459, 512];
- достаточное потребление жидкости для компенсации потери жидкости вследствие диареи;
- терапия щелочными цитратами для повышения рН мочи и содержания цитратов.

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение кишечной гипероксалурии УД СР

Назначить калия цитрат 4 С

Рекомендовать пациентам дополнительный прием кальция 2 В

Рекомендовать пациентам соблюдать диету с пониженным содержанием жира и оксалатов 3 В

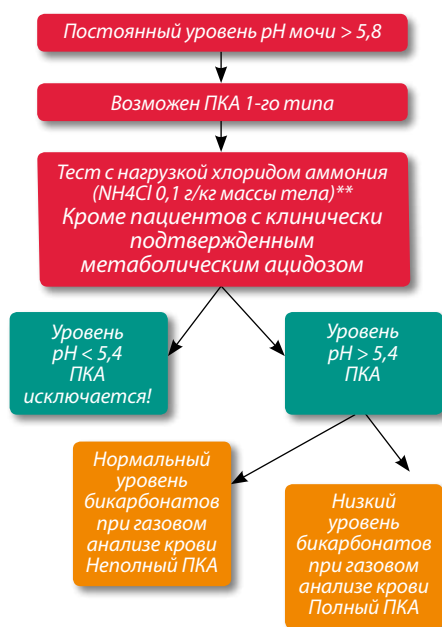
2.3.5.5. Почечный канальцевый ацидоз (ПКА) [513, 514]

ПКА развивается вследствие нарушения секреции протонов или реабсорбции бикарбонатов в нефронах. Чаще всего камни в почках образуются при дистальном ПКА 1-го типа. На рисунке 3 представлена схема диагностики ПКА. В таблице 3 приводятся приобретенные и врожденные причины ПКА.

Главная задача терапии заключается в восстановлении кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на высокий уровень рН мочи при ПКА, подщелачивание с помощью щелочных цитратов или бикарбоната натрия является основным способом нормализации метаболических процессов (внутриклеточного ацидоза), вызывающих камнеобразование (табл. 4). Щелочная нагрузка снижает канальцевую реабсорбцию цитрата, что приводит к нормализации выведения цитрата и снижению обмена кальция. В случае полного ПКА эффективность лечения можно контролировать с помощью газового анализа крови (избыток оснований ± 2,0 ммоль/л). Если после восстановления кислотно-щелочного равновесия экскреция кальция остается повышенной (> 8 ммоль/сут), необходимо назначить тиазиды для снижения уровня экскреции кальция с мочой.

2.3.5.6. Нефрокальциноз (НК) [441]

Термином «нефрокальциноз» обозначают повышенное отложение кристаллов в корковом и мозговом веществе почек. Это заболевание может развиваться самостоятельно или сопровождаться образованием камней. НК связан с раз-



**ПКА может быть наследственным и приобретенным. Причины приобретенного ПКА включают обструктивную уропатию, рецидивирующий пиелонефрит, острый канальцевый некроз, трансплантацию почки, анальгетическую нефропатию, саркоидоз, идиопатическую гиперкальциурию, первичный ПТТ и лекарственно-индуцированные случаи (например, при приеме зонисамида). В таблице 3 представлены наследственные причины ПКА.

Рис. 3. Диагностика ПКА

личными нарушениями обмена веществ. К основным факторам риска относятся: ГПТ, ПГ, ПКА, нарушения обмена витамина D, гиперкальциурия и гипоцитратурия неясного происхождения, а также генетические нарушения, включая болезнь Дента, синдром Барттера и медуллярно-губчатую почку. Поскольку этиология НК может быть различной, не существует единой стандартной терапии этого заболевания. Лечение должно быть направлено на коррекцию метаболических и генетических нарушений, лежащих в его основе, и минимизацию биохимических факторов риска.

2.3.5.6.1. Диагностика

Для постановки диагноза необходимо выполнить анализ крови на ПТГ (в случае повышенного уровня кальция), витамин D и метаболиты, витамин А, натрий, калий, магний, хлорид и газовый анализ крови. Анализ мочи включает определение уровня pH (не менее 4 раз в день), суточного объема, удельного веса, содержания кальция, оксалата,

фосфата, мочевой кислоты, магния и цитрата.

2.4. Камни из мочевой кислоты и урата аммония

Все пациенты с камнями из мочевой кислоты и урата аммония относятся к группе высокого риска рецидива [16]. Уратные камни составляют около 10% от всех камней почки [515]. Они связаны с гиперурикозурией или низким уровнем pH. Гиперурикозурия может быть вызвана особенностями питания, эндогенным избыточным образованием (ферментными нарушениями), милопролиферативными заболеваниями, синдромом лизиса опухоли, лекарственными препаратами, подагрой или катаболическим обменом веществ [516]. Низкий уровень pH, как правило, связан со снижением экскреции аммония (инсулинорезистентность или подагра), эндогенным избыточным образованием (инсулинорезистентность, метаболический синдром или лактоацидоз, вызванный нагрузкой), повышенным содержанием кислот в пище (большое количество животного белка) или значительной потерей оснований (диарея) [516].

Камни из урата аммония встречаются крайне редко, составляя < 1% от камней всех типов. Они связаны с ИМП, мальабсорбцией (воспалительные заболевания кишечника, иле-

остома или частое использование слабительных), дефицитом калия, гипокалиемией и недоеданием.

Рекомендации по камням из мочевой кислоты и урата аммония основаны на данных 3 и 4 уровня доказательности.

2.4.1. Диагностика

На рисунке 4 представлен алгоритм диагностики и лечения камней из мочевой кислоты и урата аммония. Необходимо проведение анализа крови на креатинин, калий и мочевую кислоту. Анализ мочи включает измерение объема, pH и удельного веса мочи, а также уровня мочевой кислоты. В случае камней из урата аммония выполняется посев мочи на стерильность.

2.4.2. Интерпретация результатов

Образование камней из мочевой кислоты и урата аммония происходит при совершенно различных биохимических условиях. Постоянно низкий уровень pH мочи (< 5,8) способствует кристаллизации мочевой кислоты.

Образование камней из оксалата кальция при гиперурикозурии можно дифференцировать от камней из мочевой кислоты по кислотности мочи. Уровень pH мочи при камнях из оксалата кальция обычно составляет > 5,5, а при камнях из мочевой кислоты – < 5,5. В редких случаях чистые камни из мочевой кисло-

Таблица 4. Медикаментозное лечение ПКА

Биохимический фактор риска	Показание к медикаментозному лечению	Схема лечения
Гиперкальциурия	Экскреция кальция > 8 ммоль/сут	Гидрохлоротиазид, – у взрослых: в начальной дозе 25 мг/сут с повышением до 50 мг/сут – у детей: 0,5–1 мг/кг/сут Альтернатива у взрослых: Хлорталидон 25 мг/сут Индапамид 2,5 мг/сут
Неадекватная pH мочи	Внутриклеточный ацидоз в нефронах	Щелочной цитрат, 9–12 г/сут, разделенных на 3 дозы или бикарбонат натрия, 1,5 г 3 раза в день

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение ПКА	УД	СР
Назначить калия цитрат при дистальном ПКА	2b	B
Назначить тиазид + калия цитрат при гиперкальциурии	1a	A

ты образуются при отсутствии гиперурикозурии [517, 518]. Кристаллизация урата аммония происходит при pH мочи > 6,5, высоком уровне мочевой кислоты, когда аммоний выступает в роли катиона [519–521].

2.4.3. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. При камнях, вызванных гиперурикозурией, следует ограничивать потребление пуринов. Медикаментозные методы лечения представлены на рисунке 4 [16, 433, 515–527]. При камнях из мочевой кислоты аллопуринол может изменить у пациентов с подагрой кристаллическую решетку камня у, которая становится похожей на таковую у больных без подагры [528].

2.5. Струвитные и инфекционные камни

Все пациенты с инфекционными камнями относятся к группе высокого риска развития рецидива. Струвитные камни составляют от 2% до 15% всех камней, направленных на анализ. Камни, которые содержат струвит, могут формироваться самостоятельно или расти на уже имеющихся камнях, которые инфицированы бактериями, расщепляющими мочевину [529]. Ряд факторов предрасполагают пациентов к образованию струвитных камней [530]:

- нейрогенный мочевой пузырь;
- повреждение спинного мозга / паралич;
- континентная деривация мочи;
- илеальный конduit;
- инородное тело;
- мочекаменная болезнь;
- постоянный уретральный катетер;
- стриктура уретры;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- дивертикул мочевого пузыря;
- цистоцеле;
- дивертикул чашки;
- обструкция ЛМС.

2.5.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, а анализ мочи должен включать измерение pH и бактериальный посев.

2.5.1.1. Интерпретация

Инфекционные камни состоят из струвита и/или карбонатапатита, и/или урата аммония. Бактериологический анализ мочи, как правило, показывает присутствие уреазопroduцирующих бактерий (табл. 5). Карбонатапатит начинает кристаллизоваться при уровне pH > 6,8. Струвит выпадает в осадок только при pH > 7,2 [531, 532]. *Proteus mirabilis* выделяется более чем в половине случаев ИМП, вызванной уреазопroduцирующими бактериями [533, 534].

2.5.2. Специфическое лечение

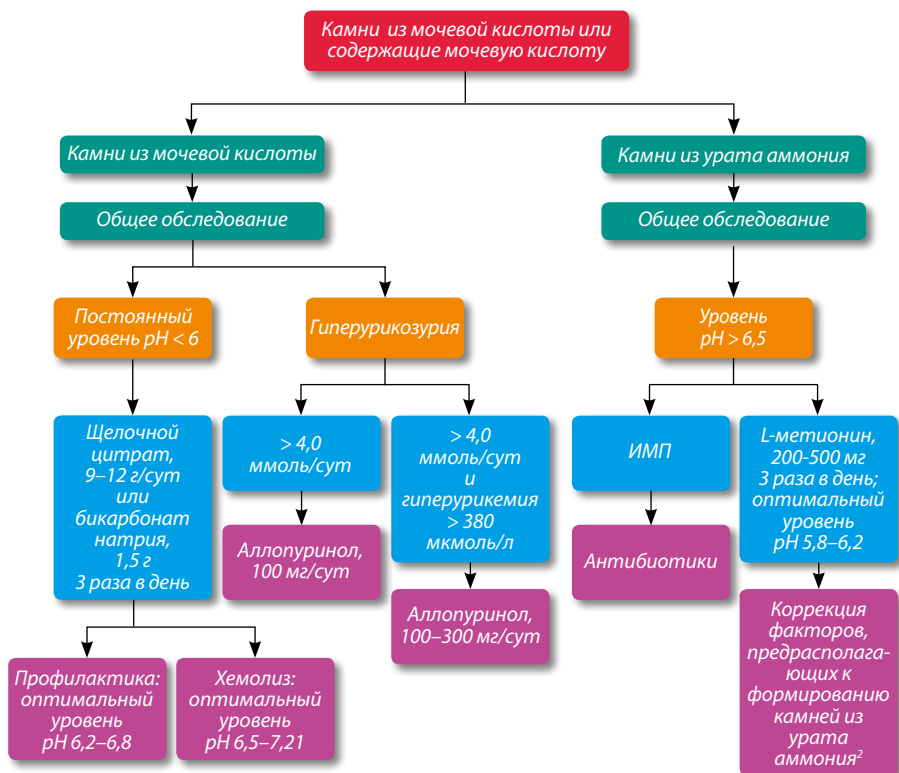
Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. К специфическим методам лечения относятся максимально полное хирургическое удаление камня [530], короткий или длительный курс антибактериальной терапии [535], подкисление мочи с помощью метионина [484] или хлорида аммония [536], а также угнетение уреазы [537, 538]. В редких случаях при особо тяже-

лой инфекции возможно назначение ацетогидроксамовой кислоты [537, 538] (рис. 5), однако она зарегистрирована/одобрена не во всех странах Европы.

2.5.3. Рекомендации по лечению инфекционных камней

Рекомендации	УД	СР
Максимально полное хирургическое удаление камней	3-4	A*
Короткий курс антибиотиков	3	B
Длительный курс антибиотиков при рецидивной инфекции	3	B
Подкисление мочи: хлорид аммония, 1 г 2–3 раза в день	3	B
В качестве альтернативы для подкисления мочи: метионин, 200–500 мг, 1–3 раза в день	3	B
Рассмотреть назначение ингибиторов уреазы в случае особо тяжелой инфекции (если зарегистрированы)	1b	A

* Степень рекомендаций повышена на основании консенсуса рабочей группы



¹ При более высоком уровне pH могут образовываться камни из фосфата кальция

² При повышенной экскреции мочевой кислоты эффективен аллопуринол

Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из мочевой кислоты и урата аммония

ТАБЛИЦА 5. Наиболее важные виды уреазопродуцирующих бактерий

Облигатные уреазопродуцирующие бактерии (> 98%)

- *Proteus spp.*
- *Providencia rettgeri*
- *Morganella morganii*
- *Corynebacterium urealyticum*
- *Ureaplasma urealyticum*

Факультативные уреазопродуцирующие бактерии

- *Enterobacter gergoviae*
- *Klebsiella spp.*
- *Providencia stuartii*
- *Serratia marcescens*
- *Staphylococcus spp.*

ВНИМАНИЕ.

Примерно 0–5% штаммов *Escherichia coli*, *Enterococcus* и *Pseudomonas aeruginosa* могут вырабатывать уреазу

2.6. Цистиновые камни

Цистиновые камни составляют 1–2% всех камней у взрослых и 6–8% камней у детей [26, 539]. Все пациенты с цистиновыми камнями относятся к группе высокого риска рецидива.

2.6.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин и анализ мочи должен включать измерение объема, pH, удельного веса, а также содержание цистина.

2.6.1.1. Интерпретация

- Кристаллизация цистина в моче происходит спонтанно из-за его плохой растворимости при физиологическом уровне pH.
- Растворимость цистина зависит исключительно от pH мочи: при pH 6,0 предел растворимости составляет 1,33 ммоль/л.
- Рутинное проведение анализа на цистин нецелесообразно.
- Клинические проявления у пациентов с цистинурией не отличаются в зависимости от фенотипа или генотипа [540].
- Пациентам с цистинурией необязательно проводить генотипирование при коррекции цистинурии [541, 542].
- Редуктивное лечение направлено на расщепление дисульфида цистеина. Для оценки эффективности крайне важно проводить диф-

ференциацию цистина, цистеина и лекарственно-цистеиновых комплексов. Различные комплексы, образовавшиеся на фоне лечения, можно дифференцировать только с помощью аналитических методов на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии.

- Диагноз устанавливают на основании анализа камня. Только в 20–25% образцов мочи у пациентов с цистинурией определяются типичные шестиугольные кристаллы [543].
- Качественный колориметрический тест с цианид-нитропруссидом позволяет определить цистин при пороговой концентрации 75 мг/л. Чувствительность метода составляет 72%, специфичность – 95%. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с синдромом Фанкони или гомоцистинурией или у больных, которые принимают различные препараты, включая ампициллин или сульфамидные препараты.
- Количественная оценка суточной экскреции цистина подтверждает диагноз при отсутствии результатов анализа камня.
- Повышенным считается уровень более 30 мг/сут [544, 545].

2.6.2. Специфическое лечение

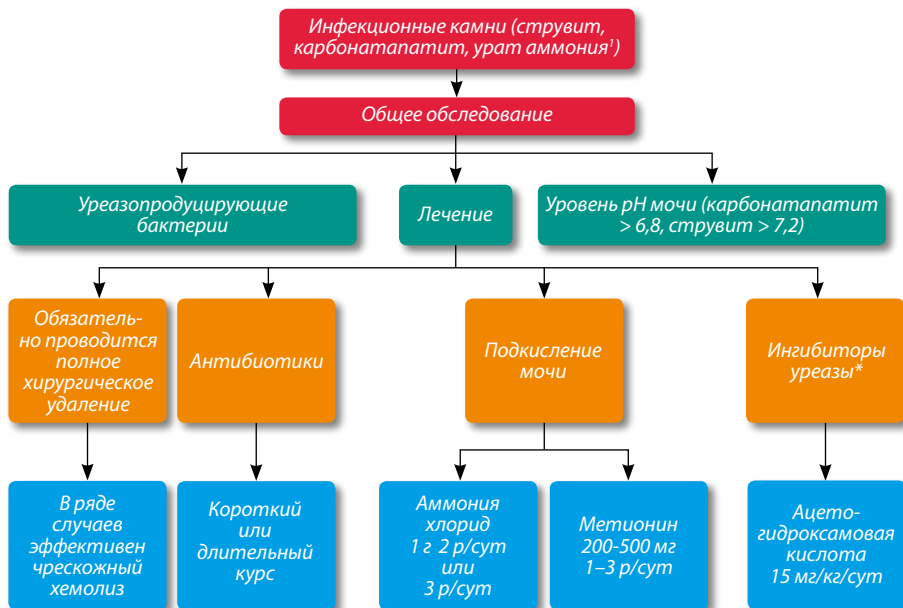
Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. Хотя теоретически ограничение потребления метионина может способствовать снижению уровня цистина в моче, маловероятно, что пациенты будут в достаточной мере придерживаться такой диеты. В отличие от этого гораздо легче достичь ограничения потребления натрия, что более эффективно для уменьшения уровня цистина в моче. Обычно рекомендуется употреблять не более 2 г натрия в день [546].

Крайне важным является повышение диуреза. Суточный объем мочи должен составлять не менее 3 л [547].

Для этого необходимо равномерно в течение дня потреблять большое количество жидкости.

2.6.2.1. Медикаментозное лечение при цистиновых камнях

Основной способ предотвращения кристаллизации цистина заключается в поддержании уровня pH > 7,5, чтобы повысить растворимость цистина, и обеспечении соответствующего восполнения жидкости – не менее 3,5 л/сут для взрослых и 1,5 л/м² поверхности тела для детей.



¹ Обсуждается в разделе камней из мочевой кислоты

* Если зарегистрированы

Рис. 5. Алгоритм диагностики и лечения при инфекционных камнях

Содержание свободного цистина можно снизить при помощи восстановительного фермента, действие которого заключается в расщеплении дисульфида цистина.

В настоящее время оптимальным препаратом для снижения уровня цистина считается тиопронин (рис. 6). Однако из-за побочных эффектов тиопронины пациенты зачастую либо прекращают прием препарата, например при развитии нефритического синдрома, либо плохо придерживаются схемы лечения, особенно при длительном курсе.

После тщательной оценки риска развития ранней тахифилаксии и следующего за ней феномена «ускользания» (снижения терапевтического эффекта), а также риска рецидива рекомендуется назначать тиопронин при экскреции цистина $\geq 3,0$ ммоль/сут или в случаях рецидива камнеобразования, без эффекта от других профилактических мероприятий.

2.6.3. Рекомендации по лечению цистиновых камней

Методы лечения	УД	СР
Разведение мочи Рекомендуется большое потребление жидкости, чтобы суточный диурез превышал 3 л. Для этого следует выпивать не менее 150 мл жидкости в час	3	В
Подщелачивание При экскреции цистина менее 3 ммоль/сут следует назначать цитрат калия 3–10 ммоль 2–3 раза в день для достижения pH > 7,5	3	В
Комплексообразование с цистином При экскреции цистина более 3 ммоль/сут или неэффективности других методов: дополнительно назначить тиопронин 25–2000 мг/сут	3	В

2.7. Камни из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни [17]

Все пациенты с камнями из 2,8-дигидроксиаденина и ксантина относятся к группе высокого риска рецидива, данные виды камней встречаются редко. В целом диагностика и



Рис. 6. Коррекция метаболических нарушений при цистиновых камнях

специфическая профилактика аналогичны таковым при камнях из мочевой кислоты.

2.7.1. Камни из 2,8-дигидроксиаденина

Генетически обусловленная недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы вызывает повышенное выведение с мочой плохо растворимого 2,8-дигидроксиаденина. Возможным методом лечения является аллопуринол в высоких дозах, однако его следует применять только под динамическим лабораторным контролем.

2.7.2. Ксантиновые камни

У пациентов с ксантиновыми камнями, как правило, отмечается значительное понижение уровня мочевой кислоты в крови. В настоящее время лекарственные препараты для коррекции этого состояния отсутствуют.

2.7.3. Потребление жидкости и питание

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры. Поскольку фармакологическая коррекция затруднительна, необходимо поддерживать оптимальный удельный вес мочи на уровне < 1,010 с помощью большого потребления жидкости. Ограниченное потребление продуктов, богатых пуринами, позволяет

снизить риск спонтанной кристаллизации в моче.

2.8. Лекарственные камни [49]

Лекарственные камни образуются вследствие приема лекарственных препаратов [548] (табл. 6).

Выделяют 2 вида лекарственных камней:

- образованные в результате кристаллизации соединений препарата;
- образованные вследствие неблагоприятных изменений состава мочи под действием препарата.

2.9. Матричные камни

Чистые матричные камни встречаются крайне редко, и в литературе описано менее 70 случаев, чаще у женщин. Основные факторы риска включают рецидивные ИМП, осо-

ТАБЛИЦА 6. Препараты, вызывающие образование камней

Активные соединения, которые кристаллизуются в моче
Аллопуринол/оксипуринол
Амоксициллин/ампициллин
Цефтриаксон
Хинолоны
Эфедрин
Индинавир
Трисиликат магния
Сульфонамид
Триамтерен
Зонисамид
Вещества, влияющие на состав мочи
Ацетазоламид
Аллопуринол
Гидроокись алюминия и магния
Аскорбиновая кислота
Кальций
Фуросемид
Слабительные средства
Метоксифлуран
Витамин D
Топирамат

ТАБЛИЦА 7. Рекомендации по обследованию пациентов при камнях неизвестного состава

Тип исследования	Вид исследования
Сбор анамнеза	<ul style="list-style-type: none"> • Камни в анамнезе (в т. ч. семейный анамнез) • Особенности питания • Медицинский анамнез
Методы визуализации	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ при подозрении на камни • КТ без контраста • Определение плотности по шкале Хаунсфилда представляет информацию о возможном составе камня
Анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> • Креатинин • Кальций (ионизированный кальций или общий кальций + альбумин) • Мочевая кислота
Анализ мочи	<ul style="list-style-type: none"> • pH мочи (измерение после каждого мочеиспускания, не менее 4 раз в день) • Тест-полоска: лейкоциты, эритроциты, нитрит, белок, pH, удельный вес • Бактериальный посев мочи • Микроскопия осадка мочи (утренней мочи) • Тест с цианид-нитропруссидом (для исключения цистина) <p>Дальнейшее исследование зависит от результатов вышеприведенных тестов.</p>

бенно вследствие *Proteus mirabilis* или *Escherichia coli*, операции по поводу камней почки в анамнезе, хроническую почечную недостаточность и гемодиализ. Полное эндурическое удаление, как правило, посредством чрескожного доступа имеет важнейшее значение. Учитывая низкую встречаемость матриксных камней, нельзя дать рекомендации по специфическим режимам профилактики. Чаще всего проводятся устранение инфекции и профилактическое назначение антибиотиков [233].

2.10. Камни неизвестного состава [15]

Первым этапом в определении факторов риска являются тщательное ведение пациента и сбор анамнеза (табл. 7).

Диагностическое обследование начинается с УЗИ обеих почек, чтобы определить наличие или отсутствие камней. Если при УЗИ обнаруживаются камни, взрослым пациентам проводят обзорную урографию и мультиспиральную КТ без контраста, чтобы дифференцировать камни с содержанием кальция и без него.

При помощи анализа крови можно получить данные о серьезных ме-

таболических и органических нарушениях, включая почечную недостаточность, ГПТ или другие гиперкальциемические состояния и гиперурикемию. У детей, кроме этого, проводится обследование на гипероксалемию.

Для исследования мочи выполняется стандартный анализ с помощью тест-полоски, как описано выше.

При наличии признаков инфекции проводится бактериальный посев мочи. Постоянный уровень pH мочи < 5,8 в течение всего дня способствует кристаллизации мочевой кислоты. Постоянный уровень pH мочи > 5,8 в течение дня свидетельствует о ПКА, при условии исключения ИМП.

Микроскопия осадка мочи позволяет обнаружить редкие виды камней, поскольку присутствие кристаллов 2,8-дигидроксиадеина, цистина и ксантина патогномично для соответствующих камней. При сомнениях в наличии цистина для его выявления в моче проводится качественный колориметрический тест с цианид-нитропруссидом. Чувствительность метода составляет 72%, специфичность – 95%. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с синдромом Фанкони, гомотцистурией или больных,

которые принимают различные препараты, включая ампициллин или сульфамидные препараты [549, 550].

На основании перечисленных анализов можно определить наиболее вероятный вид конкремента и назначить соответствующее обследование. Однако при наличии камней или песка, отошедших у пациента, следует провести их анализ для подтверждения или корректировки диагноза.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ (сохранена нумерация оригинала)

15. Straub, M. et al. *Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol, 2005. 23: 309. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315051.*
16. Hesse A.T. et al. (Eds.), *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edition. 2009, Basel.*
26. Leusmann D.B. et al. *Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand J Urol Nephrol, 1990. 24: 205. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2237297.*
49. Pearle M.S. et al., *Medical management of urolithiasis. 2nd International consultation on Stone Disease, ed. K.S. Denstedt J. 2008.*
442. Borghi L. et al. *Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Urol, 1996. 155: 839. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583588.*
443. Sarica K. et al. *The effect of calcium channel blockers on stone regrowth and recurrence after shock wave lithotripsy. Urol Res, 2006. 34: 184. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463053.*
444. Fink H.A. et al. *Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. Ann Intern Med, 2013. 158: 535. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546565.*
445. Siener R. et al. *Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. Kidney Int, 2003. 63: 1037. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12631085.*
446. Wabner C.L. et al. *Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol, 1993. 149: 1405. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501777.*
447. Gettman M.T. et al. *Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol, 2005. 174: 590. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006907.*

448. Shuster J. et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol*, 1992. 45: 911. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1624973>.
449. Kocvara R. et al. A prospective study of non-medical prophylaxis after a first kidney stone. *BJU Int*, 1999. 84: 393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468751>.
450. Hess B. et al. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol*, 1999. 36: 136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420035>.
451. Ebisuno S. et al. Results of long-term rice bran treatment on stone recurrence in hypercalciuric patients. *Br J Urol*, 1991. 67: 237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1902388>.
452. Hiatt R.A. et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol*, 1996. 144: 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659482>.
453. Dussol B. et al. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron Clin Pract*, 2008. 110: 185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957869>.
454. Turney B.W. et al. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol*, 2014. 29: 363. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752465>.
455. Auer B.L. et al. The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physico-chemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation. *Clin Chem Lab Med*, 1998. 36: 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9589801>.
456. Borghi L. et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*, 2002. 346: 77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784873>.
457. Fink H.A. et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2009. 56: 72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321253>.
458. Curhan G.C. et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*, 1997. 126: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9092314>.
459. Von Unruh G.E. et al. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15: 1567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153567>.
460. Harris S.S. et al. Effects of Hydration and Calcium Supplementation on Urine Calcium Concentration in Healthy Postmenopausal Women. *J Am Coll Nutr*, 2015. 34: 340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25856469>.
461. Curhan G.C. et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*, 1993. 328: 833. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441427>.
462. Coe F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Adv Exp Med Biol*, 1980. 128: 439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424690>.
463. Hyperuricosuric calcium stone disease, in *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Editor. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
464. Siener R. et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res*, 2004. 12: 106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742848>.
465. Madore F. et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*, 1998. 11: 46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504449>.
466. Madore F. et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32: 802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9820450>.
467. Tiselius H.G. et al. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. *Scanning Microsc*, 1993. 7: 381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8316807>.
468. Barcelo P. et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*, 1993. 150: 1761. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230497>.
469. Hofbauer J. et al. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis—a prospective randomized study. *Br J Urol*, 1994. 73: 362. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8199822>.
470. Ettinger B. et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 1997. 158: 2069. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366314>.
471. Soygur T. et al. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J Endourol*, 2002. 16: 149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028622>.
472. Premgamone A. et al. A long-term study on the efficacy of a herbal plant, *Orthosiphon grandiflorus*, and sodium potassium citrate in renal calculi treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2001. 32: 654. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11944733>.
473. Lojanapiwat B. et al. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 611. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099273>.
474. Phillips R. et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD010057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439475>.
475. Favus M.J. et al. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1980. 53: 265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6938003>.
476. Miano L. et al. A placebo controlled double-blind study of allopurinol in severe recurrent idiopathic renal lithiasis, in *Urolithiasis and Related Clinical Research*, S.L. Schwille PO, Robertson WG, Vahlensieck W., Editor. 1985, Plenum Press: New York.
477. Ettinger B. et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med*, 1986. 315: 1386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3534570>.
478. Robertson W.G. et al. A Multicenter Trial to Evaluate Three Treatments for Recurrent Idiopathic Calcium Stone Disease — A Preliminary Report, in *Urolithiasis and Related Clinical Research*, P. Schwille, L. Smith, W. Robertson & W. Vahlensieck, Editors. 1985, Springer US.
479. Smith M.J. Placebo versus allopurinol for renal calculi. *J Urol*, 1977. 117: 690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875139>.
480. Cohen T.D. et al. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol*, 1995. 154: 164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776415>.
481. Coulthard M.G. et al. The treatment of cystinuria with captopril. *Am J Kidney Dis*, 1995. 25: 661. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7702068>.
482. Goldfarb D.S. et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8: 1960. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929928>.
483. Nouvenne A. et al. New pharmacologic approach to patients with idiopathic calcium nephrolithiasis and high uricosuria: Febuxostat vs allopurinol. A pilot study. *Eur J Int Med*. 24: e64. [http://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(13\)00364-6/abstract](http://www.ejinme.com/article/S0953-6205(13)00364-6/abstract).
484. Jarrar K. et al. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)*, 1996. 30: 112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8766146>.
485. Hesse A. et al. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol*, 1999. 17: 308. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552150>.
486. Ettinger B. et al. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol*, 1988. 139: 679. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280829>.
487. Prien E.L. Sr., et al. Magnesium oxide-pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. *J Urol*, 1974. 112: 509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4414543>.

488. Pinheiro V.B. et al. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology*, 2013. 82: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602798>.
489. Hoppe B. et al. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int*, 2009. 75: 1264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225556>.
490. Borghi L. et al. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993. 22 Suppl 6: 78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7508066>.
491. Brocks P. et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? *Lancet*, 1981. 2: 124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6361755>.
492. Mortensen J.T. et al. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. *Int Urol Nephrol*, 1986. 18: 265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3533825>.
493. Laerum E. et al. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scand*, 1984. 215: 383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375276>.
494. Ohkawa M. et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol*, 1992. 69: 571. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1638340>.
495. Scholz D. et al. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol*, 1982. 128: 903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7176047>.
496. Nicar M.J. et al. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. *J Urol*, 1984. 131: 430. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699979>.
497. Fernandez-Rodriguez A. et al. [The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis]. *Actas Urol Esp*, 2006. 30: 305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16749588>.
498. Ahlstrand C. et al. Prophylactic treatment of calcium-stone-formers with hydrochlorothiazide and magnesium, in Renal Stones—Aspects on Their Formation, Removal and Prevention, H.G. Tiselius, Editor. 1996, Akademityck AB: Edsbruk, Sweden.
499. Dolin D.J. et al. Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. *J Endourol*, 2005. 19: 429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865542>.
500. Chow G.K. et al. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol*, 1996. 156: 1576. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863541>.
501. Pak C.Y. et al. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyronylglycine. *J Urol*, 1986. 136: 1003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3534301>.
502. Tekin A. et al. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol*, 2001. 165: 2328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371943>.
503. Worcester E.M. et al. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol*, 2008. 28: 120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359393>.
504. Wolf H. et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium oxalate stones? *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 1983. 20: 477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6361755>.
505. Johansson G. et al. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease. *J Am Coll Nutr*, 1982. 1: 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6764473>.
506. Khan S.R. et al. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 1993. 149: 412. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426432>.
507. Pearle M.S. et al. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol*, 1999. 13: 679. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608521>.
508. Silverberg, S.J. et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*, 1999. 341: 1249. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528034>.
509. Mollerup C.L. et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *Bmj*, 2002. 325: 807. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12376441>.
510. Evan A.E. et al. Histopathology and surgical anatomy of patients with primary hyperparathyroidism and calcium phosphate stones. *Kidney Int*, 2008. 74: 223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449170>.
511. Rizzato G. et al. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1996. 13: 167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893387>.
512. Takei K. et al. Oral calcium supplement decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric hyperoxaluria. *Urol Int*, 1998. 61: 192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933846>.
513. Domrongkitchaiporn S. et al. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39: 383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11840381>.
514. Peter Maxwell A. Genetic renal abnormalities. *Medicine*, 2007. 35: 386. [http://www.medicinesjournal.co.uk/article/S1357-3039\(07\)00109-0/abstract](http://www.medicinesjournal.co.uk/article/S1357-3039(07)00109-0/abstract).
515. Mandel N.S. et al. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J Urol*, 1989. 142: 1516. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585627>.
516. Cameron M.A. et al. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678984>.
517. Millman S. et al. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*, 1982. 22: 366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7176335>.
518. Pak C.Y. et al. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology*, 2002. 60: 789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429297>.
519. Chou Y.H. et al. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012. 28: 259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531304>.
520. Wagner C.A. et al. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*, 2010. 23 Suppl 16: S165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170875>.
521. Miano R. et al. Stones and urinary tract infections. *Urol Int*, 2007. 79 Suppl 1: 32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726350>.
522. Rodman J.S. et al. Diagnosis and treatment of uric acid calculi, in *Kidney Stones. Medical and Surgical Management*, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editor. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
523. Low R.K. et al. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048857>.
524. Shekariz B. et al. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol*, 2002. 168: 1307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352383>.
525. Pak C.Y. et al. Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J Clin Invest*, 1977. 59: 426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14173>.
526. Wilcox W.R. et al. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Eng*, 1972. 10: 527. Mattle, D., et al. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate—a critical review. *Urol Res*, 2005. 33: 73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875173>.
528. Marchini G.S. et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol*, 2013. 189: 1334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022002>.
529. Kramer G. et al. Role of bacteria in the development of kidney stones. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10650>.
530. Gettman M.T. et al. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *J Endourol*, 1999. 13: 653. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608517>.
531. Bichler K.H. et al. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19: 488. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135839>.
532. Carpentier X. et al. Relationships between carbonation rate of carbapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology*, 2009. 73: 968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394492>.
533. Thompson R.B. et al. Bacteriology of infected stones. *Urology*, 1973. 2: 627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4587909>.
534. McLean R.J. et al. The ecology and pathogenicity of urease-producing bacteria in the urinary tract. *Crit Rev Microbiol*, 1988. 16: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3053050>.
535. Wong HY et al. Medical management and prevention of struvite stones, in *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, Coe & F.M.

- FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editors. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
536. Wall I. et al. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int*, 1990. 45: 336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2288050>.
537. Griffith D.P. et al. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol*, 1991. 20: 243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1726639>.
538. Williams J.J. et al. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 1984. 311: 760. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6472365>.
26. Leusmann D.B. et al. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol*, 1990. 24: 205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2237297>.
539. Milliner D.S. et al. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474265>.
540. Rogers A. et al. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678985>.
541. Dello Strologo L. et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13: 2547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239244>.
542. Lee W.S. et al. Cloning and chromosomal localization of a human kidney cDNA involved in cystine, dibasic, and neutral amino acid transport. *J Clin Invest*, 1993. 91: 1959. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8486766>.
543. Knoll T. et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*, 2005. 20: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602663>.
544. Nakagawa Y. et al. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol*, 2000. 164: 1481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025687>.
545. Fjellstedt E. et al. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res*, 2001. 29: 303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762791>.
546. Ng C.S. et al. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol*, 1999. 13: 647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608516>.
547. Biyani C.S. et al. Cystinuria—diagnosis and management. *EAU-EBU Update Series 2006*. 4: 175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
49. Pearle M.S. et al. Medical management of urolithiasis. *2nd International consultation on Stone Disease*, ed. K.S. Denstedt J. 2008.
548. Matlaga B.R. et al. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol*, 2003. 5: 227. http://eu-acme.org/europanurology/upload_articles/Cystinuria.pdf.
233. Beltrami P. et al. The endourological treatment of renal matrix stones. *Urol Int*, 2014. 93: 394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969358>.
15. Straub M. et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*, 2005. 23: 309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315051>.
549. Finocchiaro R. et al. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urol Res*, 1998. 26: 401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9879820>.
550. Nakagawa Y. et al. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta*, 1999. 289: 57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556653>.
523. Low R.K. et al. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048857>.
524. Shekarriz B. et al. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol*, 2002. 168: 1307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352383>.
525. Pak C.Y. et al. Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J Clin Invest*, 1977. 59: 426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14173>.
526. Wilcox W.R. et al. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Eng*, 1972. 10: 522. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5074854>.
527. Mattle D. et al. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate—a critical review. *Urol Res*, 2005. 33: 73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875173>.
528. Marchini G.S. et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol*, 2013. 189: 1334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022002>.
529. Kramer G. et al. Role of bacteria in the development of kidney stones. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10650513>.
530. Gettman M.T. et al. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *J Endourol*, 1999. 13: 653. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608517>.
531. Bichler K.H. et al. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19: 488. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135839>.
532. Carpentier X. et al. Relationships between carbonation rate of carbapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology*, 2009. 73: 968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394492>.
533. Thompson R.B. et al. Bacteriology of infected stones. *Urology*, 1973. 2: 627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4587909>.
534. McLean R.J. et al. The ecology and pathogenicity of urease-producing bacteria in the urinary tract. *Crit Rev Microbiol*, 1988. 16: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3053050>.
535. Wong H.Y. et al. Medical management and prevention of struvite stones, in *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, Coe & F.M. FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editors. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
536. Wall I. et al. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int*, 1990. 45: 336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2288050>.
537. Griffith D.P. et al. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol*, 1991. 20: 243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1726639>.
538. Williams J.J. et al. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 1984. 311: 760. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6472365>.
539. Milliner D.S. et al. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474265>.
540. Rogers A. et al. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678985>.
541. Dello Strologo L. et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13: 2547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239244>.
542. Lee W.S. et al. Cloning and chromosomal localization of a human kidney cDNA involved in cystine, dibasic, and neutral amino acid transport. *J Clin Invest*, 1993. 91: 1959. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8486766>.
543. Knoll T. et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*, 2005. 20: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602663>.
544. Nakagawa Y. et al. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol*, 2000. 164: 1481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025687>.
545. Fjellstedt E. et al. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res*, 2001. 29: 303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762791>.
546. Ng C.S. et al. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol*, 1999. 13: 647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608516>.
547. Biyani C.S. et al. Cystinuria—diagnosis and management. *EAU-EBU Update Series 2006*. 4: 175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
548. Matlaga B.R. et al. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol*, 2003. 5: 227. http://eu-acme.org/europanurology/upload_articles/Cystinuria.pdf.
549. Finocchiaro R. et al. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urol Res*, 1998. 26: 401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9879820>.
550. Nakagawa Y. et al. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta*, 1999. 289: 57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556653>.