



Способы клинического применения маркеров литогенной активности при мочекаменной болезни

А.Е. Алфимов¹, Д.Ю. Алексеева¹, Д.О. Королев², Д.М. Горина², М.Э. Еникеев², Л.М. Рапопорт²

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр 2

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Институт урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Александр Евгеньевич Алфимов, alfimov_a_e@staff.sechenov.ru

Маркеры литогенной активности (ЛА) – это лабораторные или инструментальные тесты, указывающие на степень выраженности патологического процесса, приводящего к образованию новых или росту имеющихся камней в верхних мочевых путях.

В предшествующем обзоре мы выделили 6 групп маркеров ЛА.

В настоящем обзоре мы описываем способы клинического применения маркеров ЛА, которые авторы и разработчики данных тестов упоминают в своих публикациях.

Важными способами клинического применения маркеров ЛА являются выявление периодов высокой литогенной активности и контроль эффективности метафилактики МКБ.

Так как эти способы требуют регулярного, а иногда и частого выполнения тестов, необходима адаптация маркеров ЛА для применения в домашних условиях с подключением к системе дистанционного мониторинга.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, идиопатический кальциевый нефролитиаз, метафилактика, активность литогенного процесса, маркер литогенной активности.

Введение

Маркеры литогенной активности (ЛА) – это лабораторные или инструментальные тесты, указывающие на степень выраженности патологического процесса, приводящего к образованию новых или росту имеющихся камней в верхних мочевых путях.

Согласно этому определению, любой тест, предназначенный для выявления больных МКБ или риска камнеобразования, потенциально может быть маркером ЛА. Однако способность теста указывать именно на выраженность литогенного процесса требует особой клинической валидации. Не все включенные в наш обзор маркеры ЛА валидированы должным образом.

В предшествующем обзоре мы выделили 6 групп маркеров ЛА:

1. Содержание в моче камнеобразующих ионов, а также соотношения, индексы риска и степень пресыщения камнеобразующих соединений.

2. Макромолекулы и другие молекулы-маркеры, определяемые в моче.

3. Физические свойства мочи.

4. Маркеры, определяемые в крови.

5. Инструментальные методы.

6. Тесты индуцированной кристаллизации мочи (ТИКМ).

Важны следующие особенности маркеров ЛА, влияющие на способы их клинического применения:

1. Задача маркера ЛА – это предупредить об угрозе камнеобразования до его развития. Маркер, обладающий такой способностью, открывает возможности для нескольких способов клинического применения, рассмотренных ниже.

2. Маркер ЛА отличается от «риска рецидива», рассчитанного на основании анамнеза пациента, как на пример ROKS [1]. Расчетные риски и индексы важны для определения вероятности рецидива в ближайшие несколько лет и могут использоваться для выработки общего долгосрочного подхода к метафилактике. Однако, в отличие от маркера ЛА, они не оцениваются в динамике и не указывают на текущую немедленную угрозу камнеобразования, которая требует срочной активации терапии [2].

3. Маркер ЛА отражает, прежде всего, риск кам-



необразования (образование новых и рост имеющихся камней, в том числе бессимптомных), а не «рецидива», который, кроме камнеобразования, также может включать в себя симптоматические проявления МКБ, связанные с наличием или отхождением камней [3].

В настоящем обзоре мы описываем способы клинического применения маркеров ЛА, которые авторы и разработчики данных тестов упоминают в своих публикациях.

Авторы не используют единых терминов и иногда уделяют мало внимания описанию способов клинического применения своего теста. Поэтому мы вынуждены относить описания некоторых вариантов клинического применения в ту или иную группу исходя из представленной в публикации информации и контекста.

На основании имеющихся описаний мы выделили следующие возможные способы клинического применения маркеров литогенной активности:

1. Ранняя диагностика или скрининг МКБ.
2. Выявление специфических нарушений и возможных причин камнеобразования.
3. Определение риска рецидива и выбор интенсивности терапии.
4. Контроль эффективности метафилактики.
5. Контроль приверженности и мотивация пациента.
6. Подбор терапии на основе ее влияния на активность литогенного процесса.
7. Выявление периодов высокой литогенной активности.

Выделение данных способов применения весьма условное, так как некоторые способы взаимосвязаны или представляют собой части единого клинического пути.

Ранняя диагностика или скрининг МКБ

Этот способ клинического применения самый частый, потому что валидация всех лабораторных тестов начинается с проверки их способности «разделять больных и здоровых людей». Тест должен быть положительным у больных и отрицательным у здоровых людей. Положительные тесты у здоровых считаются ложно-положительными, а отрицательные тесты у больных — ложно-отрицательными. Из их соотношения рассчитывают чувствительность и специфичность теста, а также прогностическую ценность (PPV, NPV).

Однако целью маркера ЛА не является «разделение на больных и здоровых». Поэтому для клинической валидации маркера ЛА необходим другой дизайн исследования, а именно проспективные исследования с регистрацией эпизодов камнеобразования и повторными определениями маркера ЛА в ходе исследования. Например, исследование *Daudon et al.* 2005 [4].

В большинстве публикаций не указано явным обра-

зом, что речь идет именно о скрининге, то есть о выявлении МКБ или повышенного риска МКБ среди здоровых людей. Поэтому читатель может понимать под ранним выявлением как выявление МКБ в здоровой популяции (скрининг), так и раннее выявление камнеобразования у больных с ремиссией МКБ.

При этом ни один автор не считает применение своего теста у здоровых людей (скрининг) основным или единственным способом клинического применения. Фокус большинства авторов направлен на предупреждение рецидивов МКБ.

Выявление специфических нарушений и возможных причин камнеобразования

Как видно в таблице 1, такой способ применения маркера АЛП упоминается только для анализов на «литогенные субстанции» (содержание в моче метаболитов, участвующих или влияющих на образование камней) и для интраоперационной визуальной оценки поражения сосочков.

Анализ на «литогенные субстанции» суточной мочи важен для поиска специфических причин камнеобразования, выявления метаболических нарушений и контроля их коррекции. Однако эти анализы оказались непригодными для выявления текущей активности литогенного процесса [5, 6].

Что касается визуальной оценки сосочков, то имеются данные о характерных поражениях сосочков для разных видов камней [7]. Также полезно иметь описание самих конкрементов до их операционного разрушения, так как доступные остатки могут быть непригодны для определения химического состава разрушенного конкремента [8].

Определение долгосрочного риска рецидива

Определить вероятностный риск рецидива МКБ за 2 года — 10 лет можно с помощью номограмм типа ROKS [1].

Этот инструмент основан на сопоставлении данных анамнеза пациента и 2239 других пациентов с первым эпизодом МКБ, наблюдавшихся с 1984 по 2003 год в округе Olmsted (медиана наблюдения — 11, 2 года).

Однако надежность такого предсказания невысокая. Площадь под кривой *ROC* меньше 0,7 [1, 9].

Также следует учитывать, что номограмма *ROKS* основана на данных только одного исследования. В то время как другие исследования, пытавшиеся определить факторы риска, влияющие на вероятность рецидива, показали противоречивые результаты [10, 11, 12, 13].

Поэтому, учитывая ненадежность определения риска рецидива по номограммам, представляется обоснованным изучение маркеров ЛА и для такого клинического применения.



Контроль эффективности метафилактики

Врачу надо знать, насколько эффективно назначенное лечение. Поэтому применение маркера ЛА для контроля эффективности метафилактики рассматривают авторы почти всех тестов, включенных в обзор.

Также эта информация необходима пациенту мотивации и для обоснования его усилий, направленных на лечение.

Наш опыт применения дистанционного мониторинга удельного веса мочи с помощью автоматического анализатора ЭТТА показал существенные изменения в питьевом поведении пациентов под влиянием объективных данных о степени гидратации собственного организма [14].

Автоматический анализатор имеет преимущества, важные при длительном регулярном применении, а именно:

- автоматическое считывание и передача результатов измерения, не требующие от пациента дополнительных действий;
- независимость оценки от освещения и цветового восприятия;
- простота и доступность.

Контроль приверженности и мотивация пациента

Пациенты склонны питать иллюзии относительно своих усилий, направленных на лечение. Врачи часто не имеют возможности объективно контролировать приверженность пациентов лечению. При наличии объективного контроля мотивация и приверженность пациентов улучшаются. Этот способ клинического применения можно считать частным случаем контроля эффективности метафилактики.

Подбор терапии на основе ее влияния на активность литогенного процесса

Такое клиническое применение маркера АЛП наилучшим образом отражает персонализированный подход и позволяет существенно повысить эффективность метафилактики. Оценка эффективности лечения на основе анализа ЛА рассматривается несколькими авторами [4, 15, 16, 17].

Контролируемый подбор терапии отличается от простой оценки эффективности терапии, так как требует планирования и более частых анализов.

Выявление периодов высокой литогенной активности

Ситуация, когда о процессе камнеобразования врач узнает по результатам УЗИ или КТ, не может считаться нормальной. Чтобы избежать повторного

камнеобразования, нужно вовремя выявить активность литогенного процесса и принять адекватные меры.

В этой связи интересно рассмотреть мнение авторов о применении маркеров ЛА в динамике.

Grases et al. [18] отметили, что при серийном применении их маркера литогенная активность варьировала на протяжении суток, недели, года. Повышения ЛА отмечались ночью (в утренних порциях мочи) и в жаркое время года. Также отмечались длительные периоды, когда литогенная активность по данным маркера была на низком уровне.

Tiselius et al. [19] считают, что периоды повышенной литогенной активности могут быть непродолжительными, но их выявление очень важно. Потому что открывает возможности для более эффективной персонализированной терапии.

Marikar et al. [20] отмечают, что периоды повышенной литогенной активности могут проявляться клинически болью, жжением, гематурией, дизурией. Однако чаще всего эти периоды протекают бессимптомно. Поэтому необходим метод, выявляющий скрытую литогенную активность.

Интенсивность лечения должна учитывать текущую активность литогенного процесса. Длительное применение фармпрепаратов вслепую следует исключить.

Нужно понимать, что маркеры указывают на текущую литогенную активность, то есть в период, предшествующий забору образца. Так как ЛА меняется со временем или в результате лечения, необходимо повторное применение маркера ЛА. Для этого, как считает *Grases et al.* [18], необходимо разработать простые и удобные методы определения ЛА, которые пациент мог бы применять дома самостоятельно и регулярно.

В таблице 1 представлены способы клинического применения, упоминаемые авторами тестов, попадающих под определение маркера литогенной активности. Подробнее о принципах действия этих тестов написано в нашем предшествующем обзоре.

Выводы

Важными способами клинического применения маркеров ЛА являются выявление периодов высокой литогенной активности и контроль эффективности метафилактики МКБ

Так как эти способы требуют регулярного, а иногда и частого выполнения тестов, необходима адаптация маркеров ЛА для применения в домашних условиях с подключением к системе дистанционного мониторинга.

Доступный и удобный маркер ЛА, применяемый регулярно, позволит реализовать эффективную персонализированную программу предотвращения ре-



Таблица 1. Маркеры активности литогенного процесса и способы их клинического применения

Группы маркеров	Описание маркера	Источник	Ранняя диагностика или скрининг МКБ	Выявление специфических нарушений	Определение долгосрочного риска рецидива	Контроль эффективности метафилактики	Контроль приверженности и мотивация пациента	Подбор терапии на основе АЛП	Выявление периодов высокой АЛП
Индексы риска на основе концентрации ионов в моче	Литогенные субстанции суточной мочи, Metabolic assessment with 24h urine collection	Gambaro 2016 [5] Williams 2021 [6]	x		x	x			
	Термодинамические расчеты пресыщения камнеобразующих солей в моче программами (EQUIL, JESS, LITHORISK)	Rodriguez 2021 [] Marangella 2020 []		x		x	x		
	Индекс риска кристаллизации Тизелуса (CRI)	Tiselius 1997 []							
	Вероятность образования камней (PSF)	Robertson 2003 []	x			x			
	Анализ факторов риска Робертсона (RRFA)	Robertson 2012 []	x			x		x	
Маркеры, определяемые в моче	Уромодулин (белок Тамма-Хорсфалла)	Ganter 1999 []	x						
	Остеопонтин, TRPV5	Wu 2021 []	x						
	Маркеры оксидативного стресса в моче	Boonla 2007 []	x						
Маркеры, определяемые в моче	Маркеры повреждения тубулярного эпителия	Tsujihata 2006 []	x						
Маркеры, определяемые в моче	Аминокислоты (лизин, триметиллизин, саркозин)	Голованов 2022 []	x			x			
Физиологические свойства мочи	Электропроводность мочи, (MFEC)	Silverio, 2016 []				x		x	
	Осмоляльность мочи	Kavouras 2021 []			x				
	C-реактивный белок	Shoag 2021 []	x						
Маркеры, определяемые в крови	Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, (NLR)	Mao 2021 []	x						
	Триглицериды	Kang 2014 []	x		x				
	Тиол/дисульфидный гомеостаз, (TDH)	Sonmez 2019 []	x						



Инструментальные методы	Индупированная кристаллизация мочи									
	Серийная кристаллурия, Serial crystalluria	Daudon 2005 [4]								
Плотность почечных сосочков при КТ		Ciudin 2013 [1], Ferraro 2018 [1]	x		x	x	x	x	x	x
Визуальная оценка поражений сосочка при эндоскопии		Borofsky 2015 [1], Almeras 2016 [1]			x		x			
Индекс сатурации-ингибирования, Saturation-inhibition index		Robertson 1976 [1]	x							x
Тест активности камнеобразования (Stone «Activity» Test)		Hallson 1978 [1]	x					x		
Соотношение верхнего предела метастабильности и пресыщения (FPR/APR)		Pak 1980 [1]	x					x		
Инкремент Ca или Oх для преципитации (Permissible increment to Elicit Precipitation)		Nicar 1983 [1]	x					x		
Риск кристаллизации CaP в моче		Tiselius 1987 [1]						x		x
Подавление агломерации CaOx (CaOx Agglomeration Inhibition)		Erwin 1994 [1], Lindberg 2000 [1]						x	x	x
Тест риска литогенеза в моче (ULR)		Grases 1997 [1]	x					x	x	x
Литос-тест		Шатохина, Шабалин, 1998 [1]	x					x	x	x
BONN-Risk индекс		Laube 2014 [1]	x					x	x	x
Индекс кристаллизации CaOx (COCI & iCOCI)		Yang 2014 [1], More-Krong 2020 [1]	x					x		
Верхний метастабильный предел осмоляльности (Upper metastable limit osmolality)		Porowski 2019 [1]	x					x		

Примечания: МКБ – мочекаменная болезнь, АЛП – активность литогенного процесса, PSF – Probability of Stone Formation, RRFA – Robertson Risk Factor Analysis, TRPV5 – transient receptor potential vanilloid 5, MFEC – Multi Frequency Urine conductivity, NLR – Neutrophil/leukocyte Ratio, TDH – thiol/disulfide homeostasis, КТ – компьютерная томография, FPR – formation product ratio, APR – activity product ratio, Ca – кальций, Oх – оксалат, CaOx – кальция оксалат, CaP – кальция фосфат, ULR – Urinary Lithogenesis Risk, COCI – CaOx Crystallization Index, iCOCI – indol CaOx Crystallization Index.



Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Rule AD, Lieske JC, Li X, et al. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2878-2886. PMID: 25104803. doi: 10.1681/ASN.2013091011.
2. Laube N, Pullmann M. The use of risk indices: do they predict recurrence? Yes, they (at least some) do. *Urol Res*. 2006 Apr;34(2):118-21. PMID: 16397777. doi: 10.1007/s00240-005-0022-4.
3. D'Costa MR, Pais VM, Rule AD. Leave no stone unturned: defining recurrence in kidney stone formers. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Mar;28(2):148-153. PMID: 30531469. doi: 10.1097/MNH.0000000000000478.
4. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, et al. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int*. 2005 May;67(5):1934-43. PMID: 15840041. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00292.x.
5. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Consensus Conference Group. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol*. 2016 Dec;29(6):715-734. PMID: 27456839. doi: 10.1007/s40620-016-0329-y.
6. Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*. 2021 Feb;49(1):1-16. PMID: 33048172. doi: 10.1007/s00240-020-01217-3.
7. Williams JC, Al-Awadi H, Muthenini M, et al. Stone morphology distinguishes two pathways of idiopathic calcium oxalate stone pathogenesis. *J Endourol*. 2021 Dec 17. PMID: 34915736. doi: 10.1089/end.2021.0685.
8. Estrade V, Denis de Senneville B, Meria P, et al. Toward improved endoscopic examination of urinary stones: a concordance study between endoscopic digital pictures vs microscopy. *BJU Int*. 2021 Sep;128(3):319-330. PMID: 33263948. doi: 10.1111/bju.15312.
9. D'Costa MR, Haley WE, Mara KC, et al. Symptomatic and Radiographic Manifestations of Kidney Stone Recurrence and Their Prediction by Risk Factors: A Prospective Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul;30(7):1251-1260. PMID: 31175141. doi: 10.1681/ASN.2018121241.
10. Sutherland J. W., Parks J. H. and Coe F. L.: Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner. Electrolyte Metab.*, 11: 267, 1985. PMID: 4033604.
11. Johnson, C. M., Wilson, D. M., OFallon, W. M., et al. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.*, 16 624, 1979. PMID: 548606. doi: 10.1038/ki.1979.173.
12. Ahlstrand, C. and Tiselius, H. G.: Recurrences during a 10-year follow-up after first renal stone episode. *Urol. Res.*, 18: 397, 1990. PMID: 2100415. doi: 10.1007/BF00297372.
13. Ljunghall, S., Danielson, B. G.: A prospective study of renal stone recurrences. *Brit. J. Urol.*, 56: 122, 1984. PMID: 6498430 doi: 10.1111/j.1464-410x.1984.tb05346.x
14. Lebedev G, Shaderkin I, Gazimiev M. et al. Remote monitoring of kidney stone patients: methodology development and initial evaluation. *Urologia*. 2015;5:82-84. Russian. (Методология дистанционного мониторинга пациентов с мочекаменной болезнью: разработка и первичная апробация / Г. С. Лебедев, И. А. Шадеркин, М. А. Газимиев и др // Урология. 2021;5:26-34), PMID: 34743428.
15. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, et al. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int*. 2005 May;67(5):1934-43. PMID: 15840041. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00292.x.
16. Lindberg JS, Cole FE, Romani W, et al. Calcium Oxalate Stone Agglomeration Inhibition [tm] Reflects Renal Stone-Forming Activity. *Ochsner J*. 2000 Apr;2(2):68-78. PMID: 21811395.
17. Шустер П. И., Глыбочко П.В. Состояние процессов камнеобразования в почках на фоне андрогенной терапии, Саратовский научно-медицинский журнал, vol. 5, no. 4, 2009.
18. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, et al. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta*. 1997 Jul 4;263(1):43-55. PMID: 9247727. doi: 10.1016/s0009-8981(97)06554-6.
19. Tiselius HG. Should we modify the principles of risk evaluation and recurrence preventive treatment of patients with calcium oxalate stone disease in view of the etiologic importance of calcium phosphate? *Urolithiasis*. 2015 Jan;43 Suppl 1:47-57. PMID: 25086904. doi: 10.1007/s00240-014-0698-4.
20. Marickar YM, Salim A. Temporary risk identification in urolithiasis. *Urol Res*. 2009 Dec;37(6):377-80. PMID: 19830414. doi: 10.1007/s00240-009-0225-1.
21. Rodriguez A, Cunha TDS, Rodgers AL, et al. Comparison of Supersaturation Outputs from Different Programs and Their Application in Testing Correspondence with Kidney Stone Composition. *J Endourol*. 2021 May;35(5):687-694. PMID: 33050741. doi: 10.1089/end.2020.0894.
22. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, et al. LITHORISK.COM: the novel version of a software for calculating and visualizing the risk of renal stone. *Urolithiasis*. 2021 Jun;49(3):211-217. PMID: 33245396. doi: 10.1007/s00240-020-01228-0.
23. Tiselius H-G (1997) Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol* 15:176. PMID: 9228725. doi: 10.1007/BF02201855
24. Robertson WG. A risk factor model of stone-formation. *Front Biosci*. 2003 Sep 1;8:s1330-8. PMID: 12957848. doi: 10.2741/1181.
25. Robertson WG. Methods for diagnosing the risk factors of stone formation. *Arab J Urol*. 2012 Sep;10(3):250-7. PMID: 26558033. doi: 10.1016/j.aju.2012.03.006.
26. Ganter, K., Bongartz, D. & Hesse, A. Tamm-Horsfall protein excretion and its relation to citrate in urine of stone-forming patients. *Urology* 53, 492-495 (1999). PMID: 10096372 DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00581-0.
27. Wu J, Zhao J, Zhao Z, et al. Significance of TRPV5 and OPN biomarker levels in clinical diagnosis of patients with early urinary calculi. *Am J Transl Res*. 2021 Jun 15;13(6):6778-6783. PMID: 34306426.
28. Boonla C, Wunsuwan R, Tungsanga K, et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine is elevated in patients with nephrolithiasis. *Urol Res*. 2007 Aug;35(4):185-91. PMID: 17541572. doi: 10.1007/s00240-007-0098-0.
29. Tsujihata M, Tsujikawa K, Tei N, et al. Urinary macromolecules and renal tubular cell protection from oxalate injury: comparison of normal subjects and recurrent stone formers. *Int J Urol*. 2006 Mar;13(3):197-201. PMID: 16643608. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01271.x
30. Golovanov S.A., Sinyukhin V.N., Tashlitsky V.A., et al. Urinary excretion of tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxic acid in urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):68-75;
31. Голованов С.А., Синюхин В.Н., Ташлицкий В.А., и др.. Экскреция триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты с мочой при мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):68-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>
32. Silverio AA, Chung WY, Cheng C, et al. The potential of at-home prediction of the formation of urolithiasis by simple multi-frequency electrical conductivity of the urine and the comparison of its performance with urine ion-related indices, color and specific gravity. *Urolithiasis*. 2016 Apr;44(2):127-34. PMID: 22301017. doi: 10.1007/s00240-015-0812-2.



33. Kavouras SA, Suh HG, Vallet M, et al. Urine osmolality predicts calcium-oxalate crystallization risk in patients with recurrent urolithiasis. *Urolithiasis*. 2021 Oct;49(5):399-405. PMID: 33635363. doi: 10.1007/s00240-020-01242-2..
34. Shoag J, Eisner BH. Relationship between C-reactive protein and kidney stone prevalence. *J Urol* 2014;191:372-5. PMID: 24071479. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.033
35. Mao W, Wu J, Zhang Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio acts as a novel diagnostic biomarker for kidney stone prevalence and number of stones passed. *Transl Androl Urol*. 2021 Jan;10(1):77-86. PMID: 33532298. doi: 10.21037/tau-20-890.
36. Kang HW, Seo SP, Kim WT, et al. Hypertriglyceridemia is associated with increased risk for stone recurrence in patients with urolithiasis. *Urology*. 2014 Oct;84(4):766-71. PMID: 25106943. doi: 10.1016/j.urol.2014.06.013.
37. Sonmez MG, Kozanhan B, Deniz ÇD, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in patients with urolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2019 Jul;60(4):258-266. PMID: 31294135. doi: 10.4111/icu.2019.60.4.258.
38. Ciudin A, Luque MP, Salvador R, et al. Abdominal computed tomography--a new tool for predicting recurrent stone disease. *J Endourol*. 2013 Aug;27(8):965-9. PMID: 23668633. doi: 10.1089/end.2013.0161.
39. Ciudin A, Luque MP, Salvador R, et al. The evolution of CT diagnosed papillae tip microcalcifications: can we predict the development of stones? *J Endourol*. 2014 Aug;28(8):1016-21. PMID: 24735416. doi: 10.1089/end.2014.0151.
40. Ferraro PM, Vittori M, Macis G, et al. Changes in renal papillary density after hydration therapy in calcium stone formers. *BMC Urol*. 2018 Nov 12;18(1):101. PMID: 30419887. doi: 10.1186/s12894-018-0415-7.
41. Borofsky MS, Paonessa JE, Evan AP, et al. A Proposed Grading System to Standardize the Description of Renal Papillary Appearance at the Time of Endoscopy in Patients with Nephrolithiasis. *J Endourol*. 2016 Jan;30(1):122-7. PMID: 26414908. doi: 10.1089/end.2015.0298.
42. Almeras C, Pradere B, Estrade V, et al. On Behalf Of The Lithiasis Committee Of The French Urological Association. Endoscopic Papillary Abnormalities and Stone Recognition (EPSR) during Flexible Ureteroscopy: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2888. PMID: 34209668. doi: 10.3390/jcm10132888.
43. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, et al. Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *N Engl J Med*. 1976;294(5):249-252. PMID: 1244550. doi: 10.1056/NEJM197601292940504.
44. Hallson PC, Rose GA. A new urinary test for stone «activity». *Br J Urol*. 1978 Dec;50(7):442-8. PMID: 753493. doi: 10.1111/j.1464-410x.1978.tb06188.x.
45. Pak CY, Galosy RA. Propensity for spontaneous nucleation of calcium oxalate. Quantitative assessment by urinary FPR-APR discriminant score. *Am J Med*. 1980;69(5):681-689. PMID: 7435510. doi: 10.1016/0002-9343(80)90418-0.
46. Nicar MJ, Hill K, Pak CY. A simple technique for assessing the propensity for crystallization of calcium oxalate and brushite in urine from the increment in oxalate or calcium necessary to elicit precipitation. *Metabolism*. 1983 Sep;32(9):906-10. PMID: 6888271. doi: 10.1016/0026-0495(83)90205-6.
47. Tiselius HG. Measurement of the risk of calcium phosphate crystallization in urine. *Urol Res*. 1987;15(2):79-81. doi: 10.1007/BF00260937. PMID: 3590433.
48. Erwin DT, Kok DJ, Alam J, et al. Calcium oxalate stone agglomeration reflects stone-forming activity: citrate inhibition depends on macromolecules larger than 30 kilodalton. *Am J Kidney Dis*. 1994 Dec;24(6):893-900. PMID: 7985666. doi: 10.1016/s0272-6386(12)81057-2.
49. Lindberg JS, Cole FE, Romani W, et al. Calcium Oxalate Stone Agglomeration Inhibition [tm] Reflects Renal Stone-Forming Activity. *Ochsner J*. 2000 Apr;2(2):68-78. PMID: 21811395.
50. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, et al. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta*. 1997 Jul 4;263(1):43-55. PMID: 9247727. doi: 10.1016/s0009-8981(97)06554-6.
51. Shatokhina, S. N., & Shabalin, V. N. Early diagnosis of urolithiasis, assessment of its activity and composition of lithogenic urine salts (Litos system). *Urologiia i nefrologiia*, 1998 (1), 19–23. (Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Ранняя диагностика уролитиаза, определение степени его активности и состава камнеобразующих солей мочи (система Литос. Урология и нефрология. 1998. № 1. С. 19–23)).
52. Laube N, Berg W, Bernsmann F, et al. Induced urinary crystal formation as an analytical strategy for the prediction and monitoring of urolithiasis and other metabolism-related disorders. *EPMA J*. 2014 Aug 16;5(1):13. doi: 10.1186/1878-5085-5-13. PMID: 25206937.
53. Yang, B. et al. Calcium oxalate crystallization index (COCI): an alternative method for distinguishing nephrolithiasis patients from healthy individuals. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 44, 262–271 (2014). PMID: 25117095.
54. More-Krong P, Tubsang P, Madared N, et al. Clinical validation of urinary indole-reacted calcium oxalate crystallization index (iCOCI) test for diagnosing calcium oxalate urolithiasis. *Sci Rep*. 2020 May 20;10(1):8334. PMID: 32433482. doi: 10.1038/s41598-020-65244-1.
55. Porowski T, Kirejczyk JK, Mrozek P, et al. Upper metastable limit osmolality of urine as a predictor of kidney stone formation in children. *Urolithiasis*. 2019 Apr;47(2):155-163. PMID: 29356875. doi: 10.1007/s00240-018-1041-2.

Автор для связи: А.Е. Алфимов — к.м.н., ведущий научный сотрудник Института цифровой медицины ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: alfimov_a_e@staff.sechenov.ru, тел. +7 985 9544730, ID РИНЦ 4354-7081, ORCID 0000-0002-9064-7881

Corresponding author: А.Е. Alfimov — Cand.Med.Sci., Research Fellow, Digital Medicine Institution of FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: alfimov_a_e@staff.sechenov.ru

Другие авторы:

Д. Ю. Алексеева. ORCID: 0000-0001-5238-0680. Эл.почта : alekseeva_d_yul@student.sechenov.ru.

Студент 4-го курса Международной школы «Медицина будущего» Сеченовского университета, тел. +7 964 590-28-29.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.