

# Анализ взаимосвязи мочекаменной болезни с опухолевыми заболеваниями

**А.О. Белоус**

*Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул*

## Сведения об авторах:

*Белоус А.О. – студент лечебного факультета, кафедра урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет, AuthorID 1014056*  
*Belous A.O. – The Student, Department of Urology and Andrology with Specialized Surgery Courses, Altai State Medical University*

**М**очекаменная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре урологических заболеваний, что обусловлено широкой распространенностью и ее склонностью к рецидивированию [1]. По современным данным мочекаменная болезнь встречается у 8,8-12% лиц общей популяции [2,3]. В большинстве стран мира, в том числе и в России, мочекаменная болезнь диагностируется в 32–40% случаев всех урологических заболеваний и занимает второе место после инфекционно-воспалительных заболеваний. Мочекаменная болезнь выявляется в любом возрасте, но наиболее часто – в трудоспособном [4]. При этом в последнее время отмечается значительный рост данного заболевания. К примеру, всего в 2013 году в Российской Федерации было зарегистрировано 805212 человек с мочекаменной болезнью, а в 2003 году таких пациентов было 635812, следовательно, прирост их числа за 10 лет составил 26,6%. В среднем в нашей стране в 2013 году показатель числа пациентов с мочекаменной болезнью на 100000 населения составил 561,7, тогда как в 2003 году он был равен 443,2 [5].

Современные возможности хирургии, дистанционной литотрипсии и лекарственной терапии позволяют эффективно избавить пациента от камня. Однако ни один из вышеуказанных методов лечения

уролитиаза не решает проблему канцерогенеза при камнеобразовании, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Опыты на животных показали, что мочевые камни связаны с повышенным риском развития рака мочевыводящих путей [6,7]. Пересыщение концентрированных канцерогенов мочевыми камнями может сыграть решающую роль в канцерогенезе. Более того, хроническая обструкция, воспаление или инфекция, вызванные мочевыми камнями, могут способствовать росту опухоли. Раздражение уротелия и инфекции вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток (включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и лимфоциты) к месту повреждения. Лимфоциты выделяют большое количество цитокинов и хемокинов, которые способствуют росту неопластических клеток и возникновению и прогрессированию рака мочевыводящих путей. При этом длительное воздействие воспаления и накопление канцерогенов, даже при бессимптомных мочевых камнях, может привести к последующему развитию рака [8,9].

Было проведено несколько исследований, посвященных связям между мочевыми камнями и раком мочевыводящего тракта, которые показали, что повышенный риск развития рака варьировал от 1,4 до 3,42 и превышал риск в общей популяции или контрольной группе

[10-12]. В 1997 году W.H. Chow и соавт. оценивали связь рака мочевыводящих путей с наличием камней в почках или мочеточнике в популяционном когортном исследовании, в которое были включены только госпитализированные пациенты. Доказано, что камни мочеточника или почки повышают риск развития злокачественных новообразований почки, мочеточника или мочевого пузыря [12]. При этом стандартизованные коэффициенты заболеваемости (СКЗ) для рака почек и мочевого пузыря составляли соответственно 2,5 и 1,4, и были ниже, чем в исследовании C. J. Shih и соавт. (СКЗ 4,2 и 3,3, соответственно) [13]. Это расхождение может быть связано с тем, что в исследовании W.H. Chow и соавт. использовались лишь данные госпитализированных пациентов. А в действительности многие пациенты с бессимптомными мочевыми камнями получают амбулаторное лечение.

В целом повышенный риск развития рака мочевыводящих путей, связанного с мочевыми камнями, был отмечен во многих популяционных исследованиях [10,12,14]. Тем не менее, связь мочевых камней с системными опухолевыми заболеваниями на сегодняшний день изучена недостаточно.

Недавние опубликованные исследования показали, что мочевые камни связаны с другими системными расстройствами, такими как ишемическая болезнь сердца, са-

харный диабет и метаболический синдром [15-20]. Следовательно, камни мочевыводящих путей могут приводить к системным расстройствам, а не являются местным заболеванием.

На сегодняшний день имеется лишь небольшое число крупномасштабных исследований, анализирующих воздействие мочевых камней на общий риск развития рака. В исследовании С. J. Shih и соавт. было показано, что у пациентов с мочевыми камнями достоверно повышен риск развития рака щитовидной железы (СКЗ – 2,50), гематологических опухолей (СКЗ – 2,41), опухолей груди (СКЗ – 1,84), легких (СКЗ – 1,82), пищеварительного тракта (СКЗ – 1,69), головы и шеи (СКЗ – 1,54) [13].

Возможное объяснение связи между мочевыми конкрементами и раком заключается в том, что относительно высокий уровень химических веществ или канцерогенов, индуцированных образованием мочевых камней, способствует формированию микроокружения опухоли, как показано в исследованиях на животных [6]. Другой возможный механизм – хроническое воспаление, вызванное мочевыми камнями. Некоторые медиаторы и цитокины имеют возможную связь между хроническим воспалением и развитием рака [21,22]. В экспериментальных исследованиях показано, что кальцитонин-ген-связанный пептид почки при обструкции мочевых путей,

связан с ангиогенезом опухолей и опухолевым ростом [23,24]. В ряде исследований пациенты с мочевыми камнями имели повышенный уровень белков острой фазы, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-1 и интерлейкин-6, которые могут вызывать рост опухоли и формирование метастазов при различных типах рака [25-29]. Поэтому предполагается, что мочевые камни вызывают локальное раздражение уротелия и далее индуцируют системный канцерогенез через воспалительные каскады.

В исследовании С. J. Shih и соавт. отмечено, что чем дольше продолжительность воздействия мочевых камней, тем выше риск развития рака [13]. Это вероятно связано с более длительным воздействием канцерогенов и воспаления. Кроме того, авторы отмечают, что у пациентов в возрасте от 18 до 40 лет наблюдается более высокий уровень рака (СКЗ – 2,23), чем у пациентов старше 40 лет. Другими словами, по мере того, как пациенты с мочевыми камнями становились старше, влияние мочевых камней на заболеваемость раком становилось менее доминирующим, но оно все еще ассоциировалось с более высоким риском развития рака по сравнению с общей популяцией. Одним из возможных объяснений этого является то, что влияние мочевых камней на формирование рака у пожилых людей не такое значительное, как

процесс старения и сопутствующие заболевания, увеличивающие заболеваемость раком [30].

Также представляет интерес тот факт, что риск развития рака в целом высок независимо от локализации мочевых камней. Более того, даже после удаления мочевых камней риск развития рака у пациентов выше, чем у населения в целом [13]. Возможное объяснение может заключаться в том, что мочевые камни могут вызывать системное воспаление, а не только хроническое раздражение уротелия [15,25].

Таким образом, в результате анализа литературы можно сделать следующие выводы:

1. Мочевые камни связаны с повышенным риском развития рака мочевыводящих путей. Хроническая обструкция, воспаление или инфекция, вызванные мочевыми камнями, способствуют росту и развитию опухоли;

2. Мочевые камни вызывают локальное раздражение уротелия и далее потенцируют системный канцерогенез через воспалительные каскады;

3. Пациенты с мочевыми камнями имеют больший риск развития системных раковых заболеваний. У пациентов с уролитиазом достоверно повышен риск развития рака щитовидной железы, гематологических опухолей, опухолей груди, легких, пищеварительного тракта, головы и шеи. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, канцерогенез, злокачественные новообразования мочеполовой системы.

**Key words:** urolithiasis, carcinogenesis, malignancy of the genitourinary system.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-84-86

#### Резюме:

Современные возможности хирургии, дистанционной литотрипсии и лекарственной терапии позволяют эффективно избавить пациента от камня. Однако ни один из вышеуказанных методов лечения уролитиаза не решает проблему канцерогенеза при камнеобразовании, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении. Пересыщение концентрированных канцерогенов мочевыми камнями может сыграть

#### Summary:

#### Analysis of the relationship between urolithiasis and tumor diseases

A.O. Belous

Modern possibilities of surgery, remote lithotripsy and drug therapy can effectively save the patient from the stone. However, none of the above methods of treatment of urolithiasis solves the problem of carcinogenesis in stone formation, which requires further research in

решающую роль в канцерогенезе. Более того, хроническая обструкция, воспаление или инфекция, вызванные мочевыми камнями, могут способствовать росту опухоли. Раздражение уротелия и инфекции вызывают миграцию иммунокомпетентных клеток (включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и лимфоциты) к месту повреждения. Лимфоциты выделяют большое количество цитокинов и хемокинов, которые способствуют росту неопластических клеток и способствуют возникновению и прогрессированию рака. При этом длительное воздействие воспаления и накопление канцерогенов, даже при бессимптомных мочевых камнях, может привести к последующему развитию рака.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

this direction. The supersaturation of concentrated carcinogens with urinary stones can play a crucial role in carcinogenesis. Moreover, chronic obstruction, inflammation or infection caused by urinary stones can promote tumor growth. Irritation of urothelia and infection cause the migration of immunocompetent cells (including neutrophils, macrophages, dendritic cells, mast cells and lymphocytes) to the injury site. Lymphocytes secrete a large number of cytokines and chemokines that promote the growth of neoplastic cells and contribute to the emergence and progression of cancer. However, prolonged exposure to inflammation and the accumulation of carcinogens, even with asymptomatic urinary stones, can lead to the subsequent development of cancer.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. *Эффективная фармакотерапия* 2016;(41):10-15.
2. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115(10):2598-2608. doi: 10.1172/JCI26662
3. Scales CD, Jr, Smith AC, Hanley JM, Smith, Janet M. Hanley, et al. Urologic diseases in America project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(3):160-165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.009
4. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Гюльяхмедова Э.М., Габбасова Г.Р., Медведь М.С., Назаров В.В. Актуальные проблемы осложнений мочекаменной болезни. *Успехи современного естествознания* 2015;(4):68-69.
5. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):4-12.
6. Cohen SM, Johansson SL, Arnold LL, Lawson TA. Urinary tract calculi and thresholds in carcinogenesis. *Food Chem Toxicol* 2002;40(6):793-799.
7. Milman HA. Possible contribution of indomethacin to the carcinogenicity of nongenotoxic bladder carcinogens that cause bladder calculi. *Drug Chem Toxicol* 2007;30(3):161-166. doi: 10.1080/01480540701374722
8. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007;121(11):2381-6. doi: 10.1002/ijc.23192
9. Chung SD, Liu SP, Lin HC. A population-based study on the association between urinary calculi and kidney cancer. *Can Urol Assoc J* 2013;7(11-12):E716-21. doi: 10.5489/auaj.3666
10. Chung SD, Liu SP, Lin HC. Association between prostate cancer and urinary calculi: a population-based study. *PLoS One* 2013;8(2):e57743. doi: 10.1371/journal.pone.0057743
11. Chung SD, Tsai MC, Lin CC, Lin HC. A case-control study on the association between bladder cancer and prior bladder calculus. *BMC Cancer*. 2013;13:117. doi: 10.1186/1471-2407-13-117
12. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyrén O, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1453-1457.
13. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Yang WC, Chen TJ, Tarng DC. Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(29):e342. doi: 10.1097/MD.0000000000000342.
14. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, Youtao J, Guofei Z, Wenbin G. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis* 2018;46(6):573-579. doi: 10.1007/s00240-017-1033-7.
15. Sakhae K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(3):304-9. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f8b34d.
16. Ferraro PM, Taylor EN, Eisner BH, Gambaro G, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. History of kidney stones and the risk of coronary heart disease. *JAMA* 2013;310(4):408-15. doi: 10.1001/jama.2013.8780.
17. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):923-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.028.
18. Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol* 2014;65(1):242-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.026
19. Балалаева И.Ю., Ширяева Л.И., Швырев А.П., Буданова М.В., Стольников Т.Г., Евтухова О.В., и др. Частота и возможные причины мочекаменной болезни у детей и подростков с сахарным диабетом. *Прикладные информационные аспекты медицины* 2016;19(4):151-155.
20. Шарвадзе Г.Г., Керимов А.К., Мамедов М.Н. Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(6):122-127.
21. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860-867.
22. Montecucco F, Mach F, Pende A. Inflammation is a key pathophysiological feature of metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2013;2013:135984. doi: 10.1155/2013/135984.
23. Kim J, Padanilam BJ. Renal nerves drive interstitial fibrogenesis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):229-42. doi: 10.1681/ASN.2012070678.
24. Toda M, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Hashiba S, Onuma Y, et al. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13550-5. doi: 10.1073/pnas.0800767105
25. Carrasco-Valiente J, Anglada-Curado FJ, Aguilar-Melero P, González-Ojeda R, Muntané-Relat J, Padillo-Ruiz FJ, et al. State of acute phase markers and oxidative stress in patients with kidney stones in the urinary tract. *Actas Urol Esp* 2012;36(5):296-301. doi: 10.1016/j.acuro.2011.08.004.
26. Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42(6):745-750.
27. Tse BW, Scott KF, Russell PJ. Paradoxical roles of tumour necrosis factor-alpha in prostate cancer biology. *Prostate Cancer* 2012;2012:128965. doi: 10.1155/2012/128965
28. Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(7):904-10. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
29. Elaraj DM, Weinreich DM, Varghese S, Puhmann M, Hewitt SM, Carroll NM, et al. The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1088-1096. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1603
30. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009 Jun 27;27(17):2758-65. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983

## REFERENCES (1, 4, 5, 19, 20)

1. Alyayev YU.G., Rudenko V.I. Sovremennyye aspekty medikamentoznogo lecheniya patyientov s mochekamennoy bolezn'yu. [Modern Aspects of Drug Treatment of Patients with Kidney Stone Disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2016;(41):10-15. (In Russian)
4. Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Gyl'akhmedova E.M., Gabbasova G.R., Medved' M.S., Nazarov V.V. Aktual'nyye problemy oslozhneniy mochekamennoy boleznii. [Actual problems of complications of urolithiasis]. *Usp'ekhi sovremennogo yestestvoznaniya* 2015;(4):68-69. (In Russian)
5. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevayemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii za 2003-2013 gg. [Analysis of urological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013]. *Eksp'perimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):4-12. (In Russian)
19. Balalayeva I.YU., Shiryayeva L.I., Shvyrev A.P., Budanova M.V., Stol'nikova T.G., Yevtukhova O.V., i dr. Chastota i vozmozhnyye prichiny mochekamennoy boleznii u detey i podrostkov s sakharnym diabetom. [The prevalence and probable causes of kidney stone disease in children and adolescents with diabetes mellitus]. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny* 2016;19(4):151-155. (In Russian)
20. Sharvazde G.G., Kerimov A.K., Mamedov M.N. Kardiometaabolicheskiye narusheniya i mochekamennaya bolezn': patogeneticheskiye aspekty komorbidnosti. [Cardiometabolic disorders and urolithiasis: pathogenesis of comorbidity]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2017;16(6):122-127. (In Russian)