

# Wpływ kuracji pitnej wodą humusową na obrazowe i laboratoryjne parametry funkcji wątroby u pacjentów uzależnionych od alkoholu – wyniki wstępne

## Influence of a humic water drinking cure on pictorial and laboratory parameters of liver function in patients addicted to alcohol – preliminary results

NATALIA VERYHO<sup>1/</sup>, MARCIN ZIÓŁKOWSKI<sup>2/</sup>, DAMIAN CZARNECKI<sup>2/</sup>, MARIA KŁOPOCKA<sup>3/</sup>, JACEK BUDZYŃSKI<sup>4/</sup>, ARIEL LIEBERT<sup>3/</sup>, KATARZYNA SZOT<sup>5/</sup>, JACEK CHOJNOWSKI<sup>6/</sup>, IRENA PONIKOWSKA<sup>7/</sup>

<sup>1/</sup> Katedra i Zakład Balneologii i Medycyny Fizykalnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2/</sup> Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Katedra Pielęgniarstwa Zachowawczego, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3/</sup> Katedra Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>4/</sup> Katedra Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>5/</sup> Katedra Patofizjologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>6/</sup> Katedra i Zakład Balneologii i Medycyny Fizykalnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>7/</sup> Kujawska Szkoła Wyższa we Włocławku

**Wprowadzenie.** Stale poszukuje się substancji, które mogłyby wspomóc i przyspieszyć proces regeneracji komórek wątrobowych u pacjentów z toksycznym uszkodzeniem wątroby. Jedną z opcji może się okazać stosowanie kwasów humusowych zawartych w wodach humusowych (WH), które są naturalnym produktem leczniczym, podziemną wodą mineralną, której wyjątkowość polega na dużym stężeniu organicznych kwasów humusowych.

**Cel.** Stwierdzenie czy naturalna WH jest bezpieczna, nie wywołuje niepożądanych objawów, jest dobrze tolerowana przy stosowaniu w kuracji pitnej; oszacowanie ewentualnego korzystnego działania w empirycznie wybranej dawce na czynność wątroby chorych uzależnionych od alkoholu.

**Materiały i metody.** Grupę badaną stanowili pacjenci z uzależnieniem od alkoholu, leczeni stacjonarnie w Oddziale Leczenia Uzależnień, u których dodatkowo włączona została kuracja pitna WH. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po przyjęciu ostatniej dawki WH wykonano podstawowe badania laboratoryjne, USG wątroby oraz badanie jakości życia.

**Wyniki.** Nie zaobserwowano żadnych objawów ubocznych stosowanej terapii oraz istotnych zmian w badaniach po leczeniu w stosunku do badań przed kuracją w obrazie morfologii krwi, biochemicznych wskaźników odzwierciedlających czynność nerek oraz zmian elektrolitowych. U chorych istotnie statystycznie obniżyły się podwyższone na początku leczenia parametry wątrobowe AST, ALT, GGTP oraz bilirubina, wielkość wątroby oraz żyły wrotnej w badaniu USG, poprawiła się jakość życia.

**Wnioski.** Uzyskane efekty korzystnego działania WH sugerują możliwość i celowość jej wykorzystania w chorobach z zaburzeniami czynności wątroby. Zaplanowane dalsze badania, będące kontynuacją dotychczasowych programów badawczych mogą być podstawą do uznania leczniczych właściwości tych wód i szerokiego zastosowania ich w leczeniu i profilaktyce.

**Słowa kluczowe:** woda humusowa, kuracja pitna, uzależnienie od alkoholu, wątroba

**Introduction.** The search continues for substances that could aid and speed up the process of hepatic cell regeneration in patients with toxic liver damage. One such possibility may be the use of humic acids contained in humic water (HW). Humic water is a natural healing product, underground mineral water, whose uniqueness lies in its high concentration of organic humic acids.

**Aim.** To determine if natural HW is safe, causes no undesirable side effects and is well tolerated when used in a drinking cure; and to determine possible beneficial effects in an empirically selected dose on the liver function of patients with alcohol addiction.

**Materials & method.** The study group consisted of patients with alcohol addiction, treated at the Addiction Treatment Unit, who additionally underwent an HW drinking cure. Basic laboratory tests, liver ultrasound and quality of life tests were conducted before the cure and after the last dose of HW.

**Results.** There were no side effects to the applied therapy or any significant changes to blood morphology in the post-treatment studies compared to the pre-treatment tests, biochemical indicators reflecting renal function and electrolyte changes. Patients showed a statistically significant decrease in those parameters that were elevated at the beginning of the cure namely hepatic AST, ALT, GGTP as well as bilirubin and improvements in liver size and portal vein in ultrasound examinations, and quality of life was better.

**Conclusion.** The obtained beneficial effects of HW suggest the possibility and desirability of its use in diseases with hepatic disorders. The planned further research, as a continuation of the current research programs, may be the basis for recognizing the therapeutic properties of HW and its broad application in treatment and prophylaxis.

**Key words:** humic water, drinking cure, alcohol addiction, liver

## Wprowadzenie

Podstawowym elementem terapii u pacjentów z toksycznym uszkodzeniem wątroby, niezależnie od przyczyny, która do tego uszkodzenia doprowadziła, jest odstawienie czynnika toksycznego. Stale poszukuje się również substancji, które mogłyby wspomóc i przyspieszyć proces regeneracji komórek wątrobowych. Na rynku farmaceutycznym istnieje duża grupa substancji będących przede wszystkim pochodzenia roślinnego. Obrót tego typu produktami, to tylko w Europie kwoty sięgające setek milionów euro. Większość tych preparatów, to jednak środki o mało udowodnionym działaniu klinicznym. Ciągłe istnieje potrzeba poszukiwania nowych metod leczenia. Jedną z opcji może się okazać stosowanie kwasów humusowych zawartych w wodach humusowych (WH). Obiecujące wyniki pochodzą z badań wykorzystujących te wody w modelach zwierzęcych. Zaobserwowano pozytywny wpływ kuracji pitnej WH na parametry morfologiczne i biochemiczne wątroby szczurów doświadczalnych [1-4]. Brak jednak badań klinicznych, które potwierdziłyby skuteczność takiej terapii u ludzi.

Wody humusowe są naturalnym produktem leczniczym, podziemną wodą mineralną, której wyjątkowość polega na dużym stężeniu organicznych kwasów humusowych. Wody humusowe pochodzą z utworów miocenu lądowego, gdzie woda podziemna w sposób naturalny wypłukuje zawarte w tych pokładach geologicznych substancje organiczne. Są to wody bardzo rzadko spotykane w przyrodzie. Oprócz Polski, gdzie opisano i przebadano 16 źródeł na terenie woj. wielkopolskiego, pojedyncze źródła podobnych wód można spotkać jedynie na Białorusi i w Rosji [5, 6].

Pierwsze badania nad WH w Polsce przeprowadzono w latach 90. XX w. [7]. Jako synonim nazwy WH można spotkać również w piśmiennictwie określenie wody zabarwione, które pochodzi od ciemnego, brązowego koloru tych wód o różnym stopniu intensywności. Z badań fizykochemicznych wynika, że barwa WH charakteryzuje się bardzo szerokim zakresem od 120 do 27500 Pt/l, odczyn pH jest zbliżony do obojętnego (6,81-7,86), ogólna mineralizacja waha się od wód niskozmineralizowanych (393 mg/l) do 1600 mg/l w przypadku wód wysokozmineralizowanych.

Wody humusowe stanowią naturalny wyciąg kwasów humusowych, głównie huminowych i hymatomelanowych w połączeniu ze składnikami mineralnymi. Wśród kationów dominuje jon sodowy w stężeniu zależnym od stopnia mineralizacji, wśród anionów jon wodorowęglanowy lub chlorkowy. Charakterystyczna dla badanych wód jest niska zawartość wapnia, magnezu, siarczanów, potasu oraz kwasu metaborowego [8].

Poziomy stężenie związków niepożądaných (jony azotanów i azotanów) odpowiadają wartościom

stwierdzanym w wodach podziemnych nie mających kontaktu z zanieczyszczeniem i dlatego WH są oceniane jako pierwotnie czyste. Spośród innych składników istotnych dla oceny WH zwraca uwagę zawartość składników uznanych za swoiste lecznicze: fluorków oraz jodków.

Według Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Balneologii i Medycyny Fizykalnej w zakresie zmian w międzynarodowej klasyfikacji wód leczniczych rekomendowano wprowadzenie WH z limitem stężeń 50 mg/l kwasów humusowych do grupy wód swoistych [9]. Do chwili obecnej nie stosuje się jednak tych wód w leczeniu pacjentów.

Kwasy humusowe, najważniejsze związki biologicznie czynne o właściwościach leczniczych zawarte w WH, są polimerami składającymi się z rdzenia aromatycznego połączonego wiązaniami z aminokwasami, cukrami, peptydami i innymi składnikami o budowie alifatycznej. Wśród kwasów humusowych wyróżnia się 3 frakcje różniące się właściwościami fizyko-chemicznymi, ciężarem cząsteczkowym oraz zawartością atomów tlenu, węgla, wodoru i azotu: kwasy huminowe, hymatomelanowe oraz fulwoksowy [10, 11].

W leczeniu uzdrowiskowym od bardzo dawna stosuje się kwasy humusowe zawarte w peloidach organicznych, w Polsce głównie w postaci okładów z borowiny. Podejmowano również próby stosowania wyciągów wodnych kwasów humusowych uzyskiwanych z tego produktu [12, 13]. W licznych doniesieniach wykazano korzystne właściwości kwasów humusowych. Udowodniono ich działanie odtruwające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe, immunomodulujące, obniżające stres oksydacyjny, hepatoprotekcyjne i metaboliczne [14-16]. Nie można jednak bezpośrednio przełożyć wyników badań sztucznie uzyskanych wyciągów na naturalne WH, powstałe w wyniku długofalowych procesów hydrogeologicznych. Można jednak antycypować, że WH, jako naturalny ekstrakt kwasów humusowych mogą wykazywać szerokie terapeutyczne działanie i znajdą zastosowanie nie tylko w formie kąpieli i irygacji, ale również w formie kuracji pitnej, w leczeniu niektórych chorób przewodu pokarmowego, w tym przede wszystkim w leczeniu przewlekłych schorzeń wątroby. Zakładamy, że wody te mogą być stosowane w formie naturalnej bez dodatkowego rozcieńczenia.

Aktualnie prowadzone przez nas badania są początkiem programu badawczego mającego na celu potwierdzenie bezpieczeństwa i efektu leczniczego działania WH u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, u których zakładamy, że występują przynajmniej czynnościowe zaburzenia funkcji wątroby. W pierwszym etapie projektu oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowanej kuracji.

## Cel

Celem badania były: 1. ocena bezpieczeństwa naturalnej WH, szczególnie czy nie wywołuje ona niepożądanych objawów, czy nie działa toksycznie oraz czy jest dobrze tolerowana przy stosowaniu w kuracji pitnej u ludzi; 2. ocena zastosowania w kuracji pitnej, szczególnie czy WH w empirycznie wybranej dawce wpływa korzystnie na czynność wątroby u chorych uzależnionych od alkoholu.

## Materiały i metody

Grupę badaną stanowiło 28 pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, leczonych stacjonarnie w Oddziale Leczenia Uzależnień Kliniki Psychiatrycznej w Bydgoszczy.

Kryteria włączenia do badania to:

- wiek 18-64 lata;
- płeć męska;
- świadoma zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia z badania to:

- alkoholowy zespół abstynencyjny;
- leczenie na podstawie postanowienia sądowego;
- stan kliniczny uniemożliwiający podjęcie świadomej zgody na udział w badaniu;
- choroby infekcyjne;
- wirusowe zapalenie wątroby oraz uszkodzenie wątroby inne niż alkoholowe;
- marskość wątroby.

W badaniu nie mogły uczestniczyć osoby pozostające w zależności służbowej, rodzinnej lub innej, która mogłaby wpływać na podjęcie dobrowolne zgody na udział w badaniu.

W badaniu uczestniczyli mężczyźni, średnia wieku pacjentów wynosiła  $42,5 \pm 10,4$  lat, średnia masy ciała  $80,4 \pm 13,2$  kg, średni czas uzależnienia od alkoholu  $15,5 \pm 8,3$  lat. Osoby badane nie były uzależnione od innych, poza alkoholem, substancji psychoaktywnych, wyjątek stanowiła nikotyna – 22 pacjentów (78%) paliło średnio  $19,5 \pm 6,0$  papierosów dziennie w ciągu średnio  $20,4 \pm 10,6$  lat. U wszystkich pacjentów (100%) występowały dolegliwości ze strony jamy brzusznej.

Przedstawione badanie było badaniem pilotażowym, oceniającym przede wszystkim bezpieczeństwo stosowanej terapii.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu włączona została kuracja pitna WH. Zastosowano WH uzyskaną z ujęcia Brączęwo. Jest to woda wodorowęglanowo-chlorkowo-sodowa z ogólną mineralizacją  $1395,2 \text{ mg/dm}^3$ , zawierająca  $192,2 \text{ mg/dm}^3$  kwasów humusowych, stabilna fizycznie i chemicznie i charakteryzująca się trwałością zabarwienia przy zabutelkowaniu i przechowywaniu. Według badań chemicznych głównymi składnikami ( $\text{mg/dm}^3$ ) badanej wody mine-

ralnej były: sód 406,5; wapń 27,1; magnez 9,11; potas 6,14; chlorki 407,7; wodorowęglany 520,8, siarczany 6,24 i żelazo 2,15.

Wykonano również badanie bakteriologiczne WH z ujęcia Brączęwo z oznaczeniem ogólnej liczby bakterii w temp.  $22^\circ\text{C}$  po 72 h – 1 (dopuszczalne zakresy wartości do 20); ogólnej liczby bakterii w temp.  $37^\circ\text{C}$  po 24 h – <1 (dopuszczalne zakresy wartości do 5), nie wykryto żadnych patogennych drobnoustrojów (bakterie grupy coli, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, paciorkowce kałowe, *Clostridia* redukujące siarczany). Opierając się na powyższych badaniach stwierdzono, że ta woda jest pierwotnie czysta bakteriologicznie.

Woda została rozlana w profesjonalnej rozlewni wód mineralnych i przewieziona do Oddziału Leczenia Uzależnień w jednorazowych litrowych butelkach. Butelki z WH, szczelnie zamknięte były przechowywane w lodówce.

Zgodnie z klasycznymi zasadami prowadzenia kuracji pitnej w leczeniu uzdrowiskowym do leczenia zastosowano dawkę małą leczniczą, wynoszącą 8 ml/kg masy ciała [17]. Leczenie stosowano przez 30 kolejnych dni, dawka została podzielona na 3 porcje w ciągu dnia przyjmowane przez uczestników badania 45 min przed głównymi posiłkami.

Obok stosowania kuracji pitnej pacjenci przechodzili standardowy program odwykowej terapii składający się z psychoterapii, psychoedukacji, farmakoterapii. Pacjenci uczestniczyli w spotkaniach grup samopomocowych.

Psychoterapia obejmowała 2 etapy – wstępny i zaawansowany, w czasie których przeprowadzono edukację zdrowotną oraz terapię behawioralną. U większości chorych stosowano farmakoterapię obejmującą leki sedatywne, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i inne, zależnie od stanu pacjenta.

U uczestników programu badawczego przed rozpoczęciem programu oraz po przyjęciu ostatniej dawki WH wykonano następujące badania:

1. badanie lekarskie podmiotowe i przedmiotowe;
2. badania laboratoryjne: morfologię krwi z rozmazem, glikemię na czczo, profil lipidowy obejmujący cholesterol całkowity (CHOL), frakcje LDL i HDL cholesterolu oraz trójglicerydy (TG), elektrolity (Na, K i Cl), bilirubinę całkowitą (BIL), kreatyninę (KRE) z wyliczeniem klirensu kreatyniny (eGFR), kwas moczowy, białko całkowite, albuminę, białko C-reaktywne (CRP) oraz enzymy wątrobowe (transaminazy AspAT i AlAT),  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazę (GGTP) oraz fosfatazę alkaliczną (ALP);
3. badanie obrazowe – USG wątroby nakierowane na ocenę wielkości wątroby i szerokości żyły wrotnej;

4. badanie jakości życia metodą kwestionariuszową CLDQ [18].

Badanie lekarskie zostało wykonane przez lekarza prowadzącego pacjenta na Oddziale Leczenia Uzależnień. Oprócz zaplanowanych badań, uczestnicy programu zostali poinformowani o możliwości zgłaszania do lekarza prowadzącego wszelkich niepokojących objawów, ze szczególnym uwzględnieniem dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Krew do badań laboratoryjnych została pobrana jednocześnie z badaniami zlecanymi rutynowo w Oddziale; procedura ta nie stanowiła dodatkowego obciążenia dla pacjentów. Badania laboratoryjne zostały wykonane w certyfikowanym, centralnym laboratorium.

Wszystkie badania USG jamy brzusznej zostały wykonane przez jednego lekarza specjalistę, posiadającego bardzo duże doświadczenie w ocenie ultrasonograficznej wątroby.

Do badania jakości życia użyto kwestionariusza CLDQ (*Chronic Liver Disease Questionnaire*) walidowanego do oceny jakości życia u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby. Uzyskano zgodę autorów kwestionariusza na jego użycie w badaniu oraz potwierdzenie prawidłowości tłumaczenia zawartych w nim pytań. Kwestionariusz obejmował 29 pytań podzielonych na 6 głównych domen. Na potrzeby badania wstępnego uwzględniono tylko te domeny, które odzwierciedlały dolegliwości ze strony układu pokarmowego: uczucie wzdęcia, ból brzucha, dyskomfort odczuwany w obrębie jamy brzusznej. Pacjenci oceniali te objawy w skali od 1 do 7 punktów, gdzie: 1 – zawsze, 2 – prawie zawsze, 3 – przez dłuższą część czasu, 4 – czasami, 5 – rzadko, 6 – prawie nigdy, 7 – nigdy.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Statistica 13.1 firmy StatSoft®. Ponieważ rozkład uzyskanych wyników były zbliżone do rozkładu normalnego, wyniki przedstawiono jako średnią ( $M \pm SD$ ). Do oceny istotności statycznej stwierdzanych różnic zastosowano test t-studenta dla grup zależnych. Jako poziom istotności przyjęto prawdopodobieństwo  $p=0,05$ .

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy UMK W Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, nr zgody: KB 155/2016 z dnia 23.02.2016 r.

## Wyniki

U chorych statystycznie istotnie obniżyły się podwyższone na początku leczenia parametry wątrobowe AspAT, AlAT, GGTP oraz bilirubina. Nie zaobserwowano istotnych zmian w badaniach po leczeniu w stosunku do badań przed kuracją w obrazie morfologii krwi, w liczbie erytrocytów, CRP, biochemicznych

wskaźników odzwierciedlających czynność nerek oraz zmian elektrolitowych. U chorych zaobserwowano istotny statystycznie wzrost masy ciała oraz poziomu cholesterolu frakcji LDL. Obniżył się statystycznie istotnie poziom HDL cholesterolu. Doszło również do istotnego wzrostu, pozostającego jednak w granicach normy, liczby erytrocytów (RBC) w morfologii krwi obwodowej (tab. I).

W badaniu USG zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie wielkości wymiaru wątroby w linii środkowoobojczykowej z  $170,39 \pm 16,2$  do  $161,57 \pm 16,1$  mm oraz szerokości żyły wrotnej z  $13,6 \pm 1,9$  do  $12,8 \pm 1,1$  mm.

Zastosowana w badaniu WH była odbierana przez pacjentów jako obojętna w smaku. Podczas prowadzenia badania lekarskiego żaden z pacjentów nie zgłaszał żadnych niepokojących objawów ubocznych stosowanej terapii.

W przeprowadzonej analizie odpowiedzi z kwestionariusza CLDQ zaobserwowano istotną poprawę i zmniejszenie częstości występowania dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Średnia zsumowanych punktów zwiększyła się istotnie z  $5,90 \pm 1,07$  do  $6,42 \pm 0,73$  ( $p=0,007$ ). Skala odpowiedzi zawierała

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych przed i po leczeniu WH ( $M \pm SD$ )  
Table.1 Results of laboratory tests before and after HW treatment ( $M \pm SD$ )

Parametr /Parameter	Przed leczeniem /Before treatment	Po leczeniu /After treatment	p
AlAT	47,50±29,03	27,54±11,35	<0,001
AspAT	36,86±21,17	20,18±5,47	<0,001
GGTP	70,83±40,63	33,43±17,89	<0,001
BIL	0,85±0,47	0,61±0,32	<0,01
masa ciała /body weight	80,39±13,16	81,55±13,35	<0,05
CHOL	219,10±35,88	225,00±45,88	0,331
LDL	145,18±40,56	158,89±41,18	<0,01
HDL	44,56±9,19	41,52±6,35	<0,05
TG	178,33±95,36	167,37±85,92	0,239
kreatynina /creatinine	0,91±0,24	0,91±0,24	0,903
eGFR	96,52±18,68	94,90±18,61	0,553
kwas moczowy /uric acid	5,69±1,32	5,93±1,16	0,094
białko /total protein	7,18±0,39	7,15±0,34	0,610
albumina /albumin	4,38±0,25	4,42±0,25	0,373
ALP	75,28±18,17	76,67±18,40	0,516
glukoza /glucose	96,17±27,68	91,25±12,99	0,334
CRP	2,37±2,47	1,93±1,76	0,272
WBC	7,39±2,39	7,96±1,9	0,061
RBC	4,74±0,47	4,90±0,37	<0,01
HBG	15,05±1,30	15,21±1,15	0,298
HCT	44,35±3,38	44,35±3,12	0,993
PLT	282,54±76,39	266,29±60,63	0,265
Na <sup>+</sup>	139,97±1,75	140,86±2,43	0,119
K <sup>+</sup>	4,49±0,47	4,56±0,31	0,494
Cl <sup>-</sup>	104,05±2,87	105,21±2,45	0,162

rangowane wartości, gdzie 1 punkt oznaczał ciągle występowanie dolegliwości, a 7 punktów – całkowite ich ustąpienie.

## Dyskusja

Zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego są powszechne u pacjentów przewlekle nadużywających alkoholu. Przewlekłe narażenie na tę substancję toksyczną prowadzi do uszkodzenia m.in. komórek wątrobowych. Jest wiele potencjalnych mechanizmów prowadzących do tego uszkodzenia. Przewlekłe nadużywanie alkoholu stymuluje syntezę enzymów mikrosomalnych wątroby, do których należy GGTP. GGTP w surowicy pochodzi głównie z wątroby. Okres półtrwania tego enzymu u zdrowych osób wynosi 7 do 10 dni. W hepatocytach uszkodzonych przez długotrwałe spożywanie alkoholu dochodzi do upośledzenia eliminacji tego związku a okres półtrwania ulega wydłużeniu do 28 dni, w konsekwencji skutkując podniesieniem wartości GGTP w krwi obwodowej. W podobnym mechanizmie dochodzi do podwyższenia się wartości AspAT i AlAT [19, 20]. W naszym badaniu zaobserwowaliśmy istotne obniżenie poziomu ww. enzymów wskaźnikowych. Oczywiście bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na tę poprawę jest sam fakt abstynencji pacjentów. Podobnie istotną poprawę w zakresie badanych parametrów wykazano w pracy polskich autorów, gdzie jedynym czynnikiem terapeutycznym była abstynencja [21]. Biorąc jednak pod uwagę, że celem tego badania była ocena przede wszystkim bezpieczeństwa kuracji, to uzyskany wynik należy uznać za pozytywny. Kolejny etap zaplanowanych badań z grupą kontrolną ma odpowiedzieć na pytanie, czy kuracja pitna WH wykazuje korzystniejsze, czy porównywalne wyniki w tym zakresie.

Innym mechanizmem inicjowania i rozwoju alkoholowego zapalenia wątroby jest działanie wolnych rodników tlenowych. W badaniach różnych autorów pokazano, że stres oksydacyjny wywołany nadużyciem alkoholu znacząco obniża aktywność mechanizmów przeciwutleniających [22, 23].

W alkoholowej chorobie wątroby wielu autorów stwierdzało znacznie podwyższony poziom czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), jak i indukowanych przez niego interleukin (IL-1, IL-6, IL-8) sugerowano, że mogą one pełnić dużą rolę w patogeniezie alkoholowego zapalenia wątroby [24-27]. W niniejszym badaniu nie badano stężenia tych białek. Istnieją jednak doniesienia w których wykazano, że mechanizm działania kwasów humusowych może przyczyniać się do hamowania zarówno klasycznych, jak i alternatywnych szlaków aktywacji dopełniacza oraz degranulacji fagocytów i wytwarzania cytokin związanych z zapaleniem, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$  [28, 29]. Być może ten mechanizm

jest jedną z dróg patofizjologicznych oddziaływania WH na komórki wątrobowe.

Badaniami, które stały się podstawą do poszukiwania hepatoprotekcyjnego działania WH, były badania wykonane w Białoruskiej Akademii Nauk, w Instytucie Fizjologii w latach 2010-2015 [1-4]. Badano wodę mineralną humusową, z mineralizacją 1,9 g/dm<sup>3</sup>, ze źródła w Uzdrowisku Sosny koło miasta Mozyr, regionu Gomel. Według badań chemicznych, głównymi składnikami (mg/dm<sup>3</sup>) badanej wody mineralnej były: Na (625,0); Ca (4,41); Cl<sup>-</sup> (631,72); siarczany (6,24); wodorowęglany (610,2). Wśród substancji organicznych przeważały kwasy huminowe o zawartości 189,4 do 278,2 mg/dm<sup>3</sup>. W przeprowadzonych przez zespół naukowo-badawczy Instytutu Fizjologii badaniach na zwierzętach u szczurów z paracetamolem uszkodzeniem wątroby, którym podawano WH dożołądkowo w ciągu 21 dni, wykazano istotne działanie hepatoprotekcyjne wyrażające się obniżeniem aktywności enzymów wątrobowych oraz poprawą obrazu morfologicznego wątroby szczurów w badaniach mikroskopii elektronowej. Obserwowana normalizacja aktywności enzymów wątrobowych i obniżenie bilirubiny całkowitej we krwi świadczyły o zmniejszeniu procesów cytolizy i zastoju żółci. Wykazano również zwiększenie zdolności wątroby do syntezy białek i funkcji antytoksycznej wątroby oraz zmniejszenie zmian zwyrodnieniowych i zapalnych miąższu wątroby w badaniach za pomocą świetlnej i elektronowej mikroskopii.

Ponieważ WH są wodami aktywnymi biologicznie, istniała uzasadniona obawa, że kuracja pitna tą wodą może zostać źle odbierana przez pacjentów. W obecnym badaniu pacjenci wypełniali formularz jakości życia oraz byli monitorowani na bieżąco pod względem występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W czasie kuracji pitnej z WH nie ujawniono żadnych obserwowanych klinicznie objawów ubocznych, również w smaku woda była obojętna, bez nieprzyjemnego zapachu. Żaden z uczestników badania nie przerwał kuracji z powodu objawów ubocznych, wręcz przeciwnie, pacjenci wiązali z kuracją pitną poprawę i ustępowanie dokuczliwych objawów ze strony przewodu pokarmowego. Prawdopodobnie było to wynikiem poprawy procesów trawienia w przewodzie pokarmowym, również możliwe wynikało z poprawy funkcji wątroby. Podobnie, jak w przypadku zmian biochemicznych, trudno ustalić czy poprawa ta wynikała z abstynencji czy kuracji pitnej, jednak uważamy, że wynik ten jest kolejną przesłanką przemawiającą za potencjalnie korzystnym działaniem tej wody i dowodem na jej bezpieczeństwo w tym zakresie.

Wykonane badania laboratoryjne wskazują, że kuracja pitna WH nie powoduje niekorzystnych zmian

w obrazie morfologii krwi, CRP, zmian elektrolitowych w surowicy krwi i biochemicznych wskaźników odzwierciedlających czynność wątroby i nerek. Podwyższenie poziomu erytrocytów pozostaje w granicach normy i nie ma znaczenia klinicznego. Badania również wskazują na bezpieczeństwo stosowania tej metody leczniczej.

U pacjentów uczestniczących w badaniu zaobserwowano wzrost poziomu frakcji LDL cholesterolu, obniżenie frakcji HDL cholesterolu oraz przyrost masy ciała, który nie jest zjawiskiem niepokojącym. Osoby przewlekle nadużywające alkoholu zwykle mają niedobór masy ciała wynikający z działania tej toksyny oraz zaburzeń odżywiania [30, 31]. Przyrost masy ciała był prawdopodobnie efektem odstawienia alkoholu, zapewnienia regularnych posiłków, zmniejszenia poziomu stresu, jak i poprawy apetytu z powodu zakończenia intoksykacji alkoholem. Niepokój wzbudza bardziej aterogenny profil lipidowy u pacjentów, szczególnie gdy weźmiemy pod uwagę obecność innych czynników ryzyka miażdżycy u pacjentów (78%, to osoby uzależnione od nikotyny). Wydaje się jednak, że zmiany te też wynikają z poprawy funkcji komórek wątroby. U osób uzależnionych od alkoholu dochodzi do wzrostu poziomu HDL cholesterolu wskutek upośledzenia jego eliminacji przez wątrobę i możliwa poprawa funkcji komórki wątrobowej mogła zmienić ten obraz na typowy dla populacji. Być może również szybki przyrost masy ciała mógł wywołać niekorzystne zmiany w profilu lipidowym. Należy pamiętać także o stosunkowo małej aktywności fizycznej pacjentów w trakcie kuracji odwykowej. Brak aktywności fizycznej mógł przyczynić się zarówno do wzrostu masy ciała, jak i zmian w profilu lipidowym. Co ciekawe badacze oceniający działanie kwasów humusowych na modelu zwierzęcym prezentują całkowicie odmienne wyniki. W badaniach na zwierzętach, w których nie badano jednak WH, a wyciąg z borowiny wykazano, że frakcja kwasów humusowych powodowała obniżenie cholesterolu całkowitego oraz glukozy we krwi szczerów doświadczalnych. Stwierdzono ponadto zwiększenie globulin, wzrost hematokrytu, hemoglobiny i erytrocytów u zwierząt, którym podawano do żołądkowo wyciąg kwasów humusowych [32, 33]. W cytowanych pracach nie zaproponowano jednak mechanizmu, według którego mogło dojść do tych zmian.

W jedynym badaniu rosyjskich badaczy, które oceniło bezpieczeństwo kuracji WH, przebadano WH 'Salechard'. Badania kliniczne zastosowania wody w formie kąpieli u zdrowych ochotników miały na celu śledzenie ewentualnych objawów ubocznych [34]. W trakcie prowadzenia programu nie stwierdzono negatywnego wpływu WH 'Salechard' na układ krążeniowo-oddechowy, nie wykazano żadnych niekorzystnych zmian w badaniu spirometrycznym, nie wykryto

zmian w elektrokardiogramie oraz monitorowanych parametrach biochemicznych. Natomiast zarejestrowano korzystne zmiany w zakresie profilu lipidowego na mniej aterogenny, w tym przede wszystkim istotne obniżenie cholesterolu frakcji LDL. Ze względu na inną drogę podania tej wody, trudno jednak wyniki tych badań odnosić do naszych obserwacji.

Przewlekłe nadużywanie alkoholu prowadzi do rozwoju alkoholowej choroby wątroby (*alcoholic liver disease* – ALD). Kolejne etapy ALD, to stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby oraz zwłóknienie i marskość [35, 36]. Alkoholizm jest przyczyną nagromadzenia tłuszczu w komórkach wątroby i jej powiększenia. W naszych badaniach wykazaliśmy statystycznie istotne zmniejszenie wielkości wątroby w obrazie USG i wielkości żyły wrotnej u osób uzależnionych od alkoholu. Może to oznaczać, że terapia ta hamuje a możliwe, że i zmniejsza stopień stłuszczenia wątroby. Uzyskane przez nas pozytywne wyniki ponownie mogą sugerować lecznicze działanie WH w tym zakresie.

Podsumowując, ważnym problemem jest brak wystarczającej liczby badań dla ustalenia w chwili obecnej wskazań i przeciwwskazań do stosowania WH w leczeniu chorób wątroby. Nasze przypuszczenia co do działania leczniczego tych wód opieramy w dużej mierze na zbadanych właściwościach kwasów humusowych. Większość doniesień dotyczy stosowania tych kwasów w peloidach organicznych, tylko nieliczne dotyczą badań nad sztucznie przygotowanymi roztworami wodnymi tych związków. Najmniej badań dotyczy naturalnych roztworów WH, jakimi są omawiane WH. Ponieważ sama abstynencja działa korzystnie na regenerację wątroby, to dla udowodnienia skuteczności leczniczego działania kuracji pitnej WH planujemy kontynuację analogicznych badań randomizowanych z grupą kontrolną, która będzie obejmowała pacjentów wyłącznie w standardowym schemacie terapii w Oddziale Leczenia Uzależnień.

Uzyskane wyniki dowodzą, że zaproponowana przez nasz zespół metoda jest bezpieczna. Możliwe jest kontynuowanie prowadzenia badań pod warunkiem stałego monitorowania ewentualnych działań niepożądanych.

## Wnioski

1. Badana WH nie wywołuje skutków ubocznych, była dobrze tolerowana przy stosowaniu w kuracji pitnej u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu w czasie kuracji odwykowej.
2. Uzyskane efekty korzystnego działania WH sugerują możliwość i celowość ich wykorzystania u osób z chorobami i zaburzeniami czynności wątroby.

3. Zaplanowane dalsze badania, będące kontynuacją dotychczasowych programów badawczych mogą być podstawą do uznania leczniczych właściwości tych wód i szerokiego zastosowania ich w leczeniu i profilaktyce chorób i zaburzeń czynności wątroby u ludzi.

*Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.*

*Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo / References

1. Veryho N, Ryzhkovskaja E, Kuznecova T, et al. The use of humus water in experimental paracetamol-induced hepatitis in rats. *Acta Balneol* 2018, 60(1): 36-47.
2. Verigo NS, Ulaşchik VS. The hepatotropic action of sodium chloride and hydrocarbonate mineral water containing humic acids (an experimental study). *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2015, 92(1): 37-42 [Article in Russian].
3. Veryho N, Ułaszczik W. The action of mineral water with different concentrations of humic acid in hepatitis experimental. *Acta Balneol* 2015, 57(1): 22-27 [Article in Russian].
4. Ryzhkovskaia EL, Verigo NS, Kuznetsova TE, Ulaşchik VS. The ultrastructural organization of the liver of rats with experimental hepatitis after drinking mineral water containing humic acids. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2014, 91(5): 35-41 [Article in Russian].
5. Kapora MS, Kudelsky AV. New type of mineral water in Belarus. *Doklady Nacional'noj Akademii Nauk Belarusi* 1999, 43(5): 86-89 [Article in Russian].
6. Danilova IN, Zelenina TYu. Organic matter in low mineralized waters. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1975, 52(4): 360-364 [Article in Russian].
7. Banaszkiwicz W, Latour T, Drobnik M. Badania chemiczne i farmakodynamiczne wód miocenińskich zawierających kwasy fulwonowe oraz ocena ich przydatności do celów balneologicznych. *Baln Pol* 1994, 37(2): 65-73.
8. Górski J, Latour T, Siepak M i wsp. Wody zabarwione w utworach miocenu środkowej Wielkopolski – występowanie, geneza, możliwości wykorzystania w przyrodolecznictwie. Bogucki, Poznań 2014.
9. Ponikowska I, Latour T. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Balneologii i Medycyny Fizykalnej w zakresie zmian w klasyfikacji wód leczniczych. *Acta Balneol* 2017, 59(1): 77-79.
10. Grzegorzczuk-Nowacka M. Substancje humusowe – budowa, właściwości i znaczenie w procesie uzdatniania wody. *Technol Wody* 2011, 6(14): 20-27.
11. Rupiasih NN, Pandit BV. Humic substances: Structure, function, effects and applications. *Asian J Water Environ Pollut* 2008, 5(2): 39-47.
12. Drobnik M, Latour T. Badania kwasów humusowych w preparatach leczniczych i kosmetycznych produkowanych z użyciem borowin. *Rocz PZH* 2011, 62(2): 225-231.
13. Ponikowska I, Gawenda J. Wyniki leczenia maścią borowinową chorych z gośćcem reumatoidalnym. *Baln Pol* 1997, 39(3/4): 162-169.
14. Klöcking R, Helbig B. Medical aspects and applications of humic substances. [in:] *Biopolymers for medical and pharmaceutical applications*. Steinbüchel A, Marchessault RH (eds). Wiley, Weinheim 2005: 3-16.
15. Van Rensburg CE. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review. *Phytother Res* 2015, 29(6): 791-795.
16. Buzlama AV, Chernov IuN. Humic substances: pharmacological properties, mechanisms of action and prospects for use in medicine. *Exp Klin Farmakol* 2010, 73(9): 43-48 [Article in Russian].
17. Kochański JW. Kuracja pitna (krenoterapia). [w:] *Wielka księga balneologii, medycyny fizykalnej i uzdrowiskowej*. Tom I. Część ogólna. Ponikowska I, Kochański JW (red). Aluna, Konstancin-Jeziorna 2017: 270-294.
18. Younossi Z, Guyatt G, Kiwi M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999, 45(2): 295-300.
19. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and macrocytic volume as biomarkers of alcohol problems in women. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, 24(4): 492-496.
20. Lis K. Wpływ spożywania alkoholu etylowego na wyniki badań laboratoryjnych. *Alkohol Narkom* 2009, 22(1): 65-73.
21. Ochwanowska E, Witek B, Tymińska-Tkacz T i wsp. Zmiany w aktywności podstawowych parametrów biochemicznych wskazujących na nadmierne spożycie alkoholu. *Alkohol Narkom* 2015, 28(4): 235-250.
22. Peng FC, Tang SH, Huang MC, et al. Oxidative status in patients with alcohol dependence: a clinical study in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2005, 68(17-18): 1497-1509.
23. Li YM, Chen SH, Yu CH, et al. Effect of acute alcoholism on hepatic enzymes and oxidation/antioxidation in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004, 3(2): 241-244.
24. Bird GL, Sheron N, Goka AK, et al. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990, 112(12): 917-920.
25. Huang YS, Chan CY, Wu JC, et al. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* 1996, 24(4): 377-384.
26. Sheron N, Bird G, Goka J, et al. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1991, 84(3): 449-453.
27. Gudowska-Sawczuk M, Wrona A, Gruszewska E, et al. Serum level of interleukin-6 (IL-6) and N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) in patients with liver diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 2018, 78(1-2): 125-130.
28. Jooné GK, van Rensburg CE. An in vitro investigation of the anti-inflammatory properties of potassium humate. *Inflammation* 2004, 28(3): 169-174.
29. Van Rensburg CE, Naude PJ. Potassium humate inhibits the production of inflammatory cytokines and complement activation in vitro. *Inflammation* 2009, 32(4): 270-276.

30. de Timary P, Cani PD, Duchemin J, et al. The loss of metabolic control on alcohol drinking in heavy drinking alcohol-dependent subjects. *PLoS One* 2012, 7(7): e38682.
31. Choquette EM, Rancourt D, Thompson KJ. From FAD to FAD: a theoretical formulation and proposed name change for „drunkorexia” to food and alcohol disturbance. *Int J Eat Disord* 2018, 51(8): 831-834.
32. Banaszekiewicz W, Latour T, Drobnik M. Biological properties of natural, isolated humic acids used in the form of drinking cures under experimental conditions. *Baln Pol* 1994, 36(3-4): 35-41.
33. Banaszekiewicz W, Drobnik M. Wpływ borowiny naturalnej i roztworu izolowanych kwasów huminowych na niektóre wskaźniki przemiany materii i równowagi kwasowo-zasadowej u zwierząt doświadczalnych. *Rocz PZH* 1994, 45(4): 353-360.
34. Martyniuk VK, Fiodorow AA, Kurochkin VY, et al. Experimental substantiation of the possibility of using low-mineral water with a high concentration of organic substances in balneological practice. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2005, 5: 8-11 [Article in Russian].
35. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014, 20(33): 11684-11699.
36. Szymańska M, Prystupa A, Koprianiuk-Sowińska A. Alkoholowa choroba wątroby w praktyce lekarskiej. *Med Og Nauk Zdr* 2011, 17(3): 148-154.