

## ПАТОМОРФОЗ ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Успенский Ю. П., Балукова Е. В.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

Успенский Юрий Павлович, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, навильон 24, тел. (812) 543-95-38.  
e-mail: uspenskiy65@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Тревожное расстройство как одно из наиболее часто встречающихся вариантов пограничной психической патологии принимает участие в патогенезе ряда соматических заболеваний. В то же время огромное значение в регуляции основных жизненных функций человека имеет микробиоценоз хозяина, в том числе как фактор, способствующий развитию психоэмоциональных нарушений, изменению поведенческих реакций. Выявление этой взаимосвязи открывает новые возможности терапии изменений в психологической сфере посредством коррекции нарушений кишечного микробиоценоза с использованием про-, пре-, сим- и синбиотиков. Так, в случае клинически незначимого уровня тревожного расстройства достаточным является назначение пробиотического средства (энтерол), при клинических проявлениях патологической тревоги, ассоциированной с дисбиозом кишечника, целесообразно применение небензодиазепиновых анксиолитиков (стрезам).

**Ключевые слова:** тревожное расстройство; дисбиоз кишечника; пробиотические средства (энтерол); небензодиазепиновые анксиолитики (стрезам)

### SUMMARY

It is known, that anxiety is one of the most wide-spread mental disorders in-between psychiatric state and it takes part in pathogenesis a lot of somatic diseases as well. At the same time the host bowel microbiota participates in metabolic control of vital human functions such as mood and behavioural reactions. This title connection reveals some new therapeutic opportunity in treatment of psychiatric disorders that based on using with probiotics. In case non-clinically significant anxiety it is claimed to use probiotic (Enterol) however in case clinically significant anxiety it is claimed to use non-benzodiazepine tranquilizer (Stresam).

**Keywords:** anxiety disorder; intestinal dysbiosis; probiotic agents (enterol); non-benzodiazepine tranquilizer (Stresam)

Одной из наиболее четко очерченных тенденций последнего времени, наблюдающихся в клинике внутренних болезней у большей части пациентов, является сопряженность заболеваний внутренних органов, независимо от их нозологической специфичности, с дисбиозом кишечника, с одной стороны, и тревожным расстройством — с другой. Именно тревожно-фобические расстройства являются одним из наиболее часто встречающихся вариантов пограничной психической патологии. Их распространенность среди населения колеблется от 0,6 до 2,7% [1; 12]. Актуальность вопросов,

связанных с диагностикой и лечением тревожных состояний, определяется в первую очередь широкой распространенностью данной группы расстройств как в структуре психической патологии, так и в качестве коморбидного симптомокомплекса большинства соматических заболеваний.

Переживание пациентами тревоги, тревожного беспокойства в медицинской практике встречается чрезвычайно часто, о чем свидетельствует клинический опыт врачей разных специальностей. Тревога — универсальный психофизиологический феномен, связанный с реакцией на стресс. Нормальный

уровень тревоги имеет адаптационное значение, заключающееся в мобилизации организма для быстрого изменения поведения под влиянием внешних или внутренних условий. Тревога — нормальное состояние эмоциональной сферы человека, если она кратковременна и связана с неблагоприятными или неопределенными жизненными событиями и возрастает в условиях высокой субъективной значимости выбора, внешней угрозе, при недостатке информации и времени. Если же тревога приобретает постоянный характер, она может стать фактором развития различных заболеваний. Патологическая тревога — одно из самых частых и широко распространенных расстройств человеческой психики в современном обществе, существенно нарушающее качество жизни человека и его деятельности.

При этом практический опыт свидетельствует, что, несмотря на выраженный дезадаптирующий характер тревоги, большинство пациентов не получают специализированной помощи либо лечатся неэффективно. В этой связи диагностика и адекватная терапия состояний с ведущим тревожным аффектом в последние годы приобрели особое значение.

Основными клиническими признаками тревоги являются физические и психические симптомы, которые не являются вторичными по отношению к органическому заболеванию мозга или какому-либо психическому расстройству. Клинические проявления патологической тревоги разнообразны и могут носить приступообразный или постоянный характер, проявляясь как психическими, так — и даже преимущественно — соматическими симптомами, обусловленными усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (таблица).

Последнее обстоятельство особенно важно в общемедицинской практике. Часто эти симптомы

замещают у пациента ощущение тревоги как таковой. Умение распознавать возможные соматические симптомы тревоги важно для врачей общетерапевтических специальностей для дифференциальной диагностики тревожных расстройств и соматических заболеваний. Психические симптомы тревоги нередко обнаруживаются лишь при направленном расспросе больного или беседе с его родственниками. Гораздо чаще пациенты предъявляют соматические жалобы, жалобы на нарушение сна, особенно на нарушение засыпания, вызванное «прокручиванием» в голове событий, произошедших за день, ожидание грядущих неприятностей.

Выявление тревожных расстройств в значительной степени облегчается при использовании психометрических шкал и тестов, в том числе субъективных (на вопросы отвечает сам больной). Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация результатов обследования не требует специальных знаний. Наиболее известной среди субъективных психометрических шкал для скрининга тревоги является Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (тревога и депрессия). При этом выделяют субклинически выраженную тревогу/депрессию (8–10 баллов) и клинически выраженную тревогу/депрессию (11 и более баллов) [11].

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что тревога принимает участие в патогенезе многих соматических расстройств (гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда, цереброваскулярных нарушений, онкологических заболеваний, бронхиальной астмы и др.) и существенно осложняет их течение и прогноз. Распространенность расстройств тревожно-депрессивного спектра

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Психические симптомы	Соматические (вегетативные) симптомы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тревога</li> <li>• беспокойство по мелочам</li> <li>• ощущение напряженности и скованности</li> <li>• неспособность расслабиться</li> <li>• раздражительность и нетерпеливость</li> <li>• ощущение взвинченности</li> <li>• пребывание на грани срыва</li> <li>• невозможность сконцентрироваться</li> <li>• ухудшение памяти</li> <li>• трудности засыпания и нарушение ночного сна</li> <li>• быстрая утомляемость</li> <li>• страхи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• учащенное сердцебиение</li> <li>• приливы жара или холода</li> <li>• потливость, холодные и влажные ладони</li> <li>• ощущение «кома» в горле</li> <li>• чувство нехватки воздуха</li> <li>• боли в груди</li> <li>• тошнота, понос, боли в животе</li> <li>• сухость во рту</li> <li>• головокружение и предобморочное состояние, шум в ушах</li> <li>• тремор, мышечные подергивания, вздрагивания</li> <li>• напряжение и боли в мышцах</li> <li>• учащенное мочеиспускание</li> <li>• снижение либидо, импотенция</li> </ul>

у кардиологических больных достигает в среднем 20% [2]. Клинически выраженная тревога выявляется у половины больных артериальной гипертензией, у более 70% пациентов с ишемической болезнью сердца. Тревожные расстройства повышают риск развития ИБС и частоту осложнений в 2,5–4,9 раза. Тревога имеет место у 50% госпитализированных пациентов с острыми коронарными синдромами [18].

В ряде исследований была обнаружена взаимосвязь тревожных расстройств и факторов риска атеросклероза [22]. Возможный патогенетический механизм подобного взаимодействия определяется дисбалансом вегетативной нервной системы с активацией симпатического отдела, что способствует развитию артериальной гипертензии, дислиппротеидемий, повышению свертываемости крови и дисфункции эндотелия [5; 23; 25]. Снижение вагусного контроля приводит к изменению барорефлекторного ответа, уменьшению среднеквадратичного отклонения интервала R-R. Повышенная частота удлиненного интервала Q-T у пациентов с тревогой может увеличить риск желудочковых аритмий и внезапной смерти [19].

С повышенной частотой тревожных расстройств сопряжен и ряд заболеваний пищеварительной системы. В частности, к ним относятся язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Исследования последних десятилетий подтвердили, что тревожно-депрессивные расстройства способствуют возникновению и стабилизации нейрогуморальных и местных нарушений, что приводит к неудовлетворительному заживлению язвенного дефекта в ходе терапии [8; 30]. Наиболее высокая частота коморбидных тревожных расстройств встречается при функциональной гастроинтестинальной патологии. Признаки тревожного личностного расстройства выявляются у 19–61% больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) [9]. До 40% пациентов с СРК имеют ГТР, и, наоборот, до 50–88% больных с ГТР страдают СРК. Тревога, сопровождаемая изменениями в характере симпатoadrenalовой и серотонинэргической активации, создает предпосылки для возникновения моторных расстройств. Наличие ГТР значительно ухудшает результаты лечения СРК [27].

Не меньшее значение имеют тревожные расстройства и в практике пульмонолога: ими страдают 10–15% больных хроническими обструктивными болезнями легких, а субсиндромальная тревога выявляется у 13–51% из них [16]. Тревожно-фобические расстройства ухудшают функцию легких и качество жизни пульмонологических больных, являясь одним из прогностических факторов госпитализации. Некоторые эмоциональные нарушения могут быть конкурентными по отношению к основному заболеванию, затрудняя диагностику и приводя к полипрагмазии. В частности, панические расстройства среди больных бронхиальной астмой

наблюдаются с частотой от 6 до 24%, зачастую маскируя респираторные симптомы или, наоборот, принимаются врачами за истинные приступы удушья или признаки передозировки  $\beta^2$ -агонистов. Кроме того, ожидание приступа удушья, отсутствие в наличии эффективных бронходилататоров, а также бета-адреностимуляторы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких усугубляют тревогу [17; 35].

Случаи тревожных расстройств описаны при большинстве эндокринных заболеваний, но систематические исследования проведены, главным образом, по сочетанию тревоги с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы. Наличие тревожного расстройства, коморбидного сахарному диабету, негативно сказывается на соблюдении обязательного для больных диабетом режима (диета, отказ от курения, алкоголя) и ухудшает комплаенс [26]. Сухость во рту, парестезии, головокружение и обмороки, нередкие при сахарном диабете, также относятся к признакам тревоги. Гипогликемические состояния проявляются тревожными симптомами, часто не отличимыми от панических атак. Ряд авторов обращаются к вопросу клинко-патогенетических соотношений диабета и тревожных состояний, указывая, что гиперактивность симпатoadrenalовой системы у больных с ГТР через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к хронической кортизолемии с формированием инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперпродукции стероидов и ожирению [20]. Частота заболеваний щитовидной железы у больных тревожным расстройством достоверно повышена (10%) [34]. Для гиперфункции щитовидной железы характерна лабильность настроения, постоянная внутренняя напряженность, тревога с раздражительностью, снижением концентрации внимания и суетливостью. Сердцебиение, тахикардия, тремор являются типичными проявлениями и гипертиреоза, и тревоги.

Полученные на сегодняшний день многочисленные клинические и экспериментальные данные позволяют расценить причину многих заболеваний внутренних органов как следствие нарушения равновесия между доминирующим макроорганизмом и эндоэкоsystemой. Более того, относительно недавно кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, стала расцениваться как «основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей» [13; 14; 15]. В настоящее время установлена роль микробиоты в регуляции всех основных жизненных функций параллельно с основными регуляторными системами человека. Однако практически не уделялось внимание микрофлоре хозяина как фактору,

способствующему развитию психоэмоциональных нарушений, изменению поведенческих реакций.

Накопленные к настоящему времени факты о способности микроорганизмов, колонизирующих кожу и слизистые оболочки человека и животных, продуцировать нейромедиаторы свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения роли микроорганизмов хозяина в детерминировании его адекватной реакции на различные эндогенные и экзогенные воздействия. Это подтверждается исследованиями, в первую очередь, проведенными на моделях различных безмикробных и конвенциональных животных, которые показали, что присутствие микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) обуславливает значительные различия в поведенческих реакциях и ответах на нейрофармакологическое воздействие [21]. Кишечный микробиоценоз оказывает наибольшее влияние на различные аспекты функционирования организма человека, что показано во многих исследованиях. Раскрыты иммунологическая, метаболическая функции, морфокинети́ческое действие кишечной микрофлоры. Все эти функции могут осуществляться с помощью микробных биологически активных веществ, в том числе и гормонов, и нейромедиаторов. Например, многие микробные активные вещества оказывают значимый эффект на процесс морфогенеза и функции желудочно-кишечного тракта: серотонин, ГАМК, окись азота, гистамин, выступая как нейротрансмиттеры, регулирует моторную активность, ритмическую перистальтику и тонус гладкой мускулатуры кишечника, масляная кислота, бутират, эстроген-подобные субстанции влияют на процессы пролиферации и дифференцировки эпителия [15].

В последнее время все больше исследователей обращаются к связи между основными детерминантами развития заболеваний внутренних органов и психологическим функционированием человека. Следует полагать, что усугубление нарушений психологического статуса пациентов при развитии дисбиоза кишечника может быть связано с действием именно нейротрансмиттеров бактериального происхождения, которые не только оказывают влияние на физиологические функции кишечника, но и могут способствовать развитию изменений в психической сфере и социальном поведении индивида. Достаточно сказать, что снижение иммунитета вследствие прекращения синтеза микробных иммуностимуляторов (в состоянии дисбиоза) не только угрожает развитием соматических заболеваний, но и может вести к социальной и политической пассивности, апатии, неспособности справиться с нагрузками.

Многие эффекты микробных нейромедиаторов, а также их влияние на различные физиологические функции человека уже достаточно хорошо изучены. Ряд микробных гормонов, вырабатываемых кишечной микрофлорой, оказывает влияние

на формирование тревожных и депрессивных расстройств. Так, важным фактором способности микробиоты влиять на организм хозяина является образование  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в реакции декарбоксилирования глутамата. Известно, что ГАМК является основным медиатором, участвующим в процессах центрального торможения, улучшает динамику нервных процессов в головном мозге, повышает продуктивность мышления, улучшает память. Аномалиям в ГАМК — в бензодиазепиновом рецепторном комплексе, который образует часть основной тормозящей системы нейротрансмиттеров мозга, — приписывается важная роль в возникновении тревожно-фобических расстройств. ГАМК открывает ионные каналы мембран нервных клеток, вызывая гиперполяризацию нейронов, снижает их возбудимость, что приводит к уменьшению тревоги. Кроме того, бактериальная ГАМК оказывает влияние на моторную деятельность толстой кишки. Снижение ее выработки микробиотой и поступление в нервную ткань толстой кишки приводит, по всей видимости, к снижению порога болевой чувствительности, развитию феномена висцеральной гиперчувствительности [6; 7]. ГАМК и глутамат продуцируются широким кругом бактерий как факультативных, так и строго анаэробных: *B. Fragilis*, *E. coli* [3; 15].

В связи с этим следует полагать, что при развитии дисбиоза прерывается адекватное выделение данных сигнальных молекул, изменяется их концентрация, что может привести к достаточно тяжелым последствиям как в плане физиологического функционирования организма, так и в плане социального поведения человека. В свою очередь дисбаланс в функционировании макроорганизма (стресс, неправильное питание, инфекционный процесс и др.) вызывает, по имеющимся данным, изменение состава эндогенного микробиоценоза. Стрессовые реакции макроорганизма, в том числе тревожные состояния, могут приводить к клинически значимым изменениям микробной экологии хозяина.

Выявление связи дисбиоза кишечника с нарушениями психологического статуса и социального функционирования человека открывает принципиально новые возможности терапии изменений в психологической сфере посредством коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, что обеспечивается использованием препаратов, улучшающих состояние микрофлоры кишечника (про-, пре-, сим- и синбиотики), использованием продуктов функционального питания, биологически активных добавок к пище (БАД), продуктов специализированного лечебного питания. При этом в последние годы в терапии дисбаланса экосистемы кишечника и развившихся в связи с этим заболеваний используются лечебные дрожжи, оптимальная температура роста которых совпадает с температурой содержимого кишечника. Препаратом, содержащим

лиофилизированные клетки селекционированного штамма лечебных дрожжей — *Saccharomyces boulardii*, является энтерол. *Saccharomyces boulardii* не являются постоянными обитателями кишечника, при приеме внутрь не разрушаются. Согласно имеющимся данным, биологические свойства энтерола обусловлены прямым антимикробным действием в отношении широкого спектра возбудителей и условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и др.), угнетением способности бактерий к образованию токсинов и их нейтрализацией за счет прямого действия на ряд токсинов специфических протеаз и нарушения связывания токсинов с клеточными рецепторами, а также снижения образования в клетках кишечника циклического аденозинмонофосфата. Важным качеством энтерола является способность препарата повышать местную иммунную защиту вследствие увеличения продукции IgA и других иммуноглобулинов. Получены весьма убедительные данные о том, что пробиотик увеличивает синтез полиаминов, оказывая тем самым местное трофическое действие на слизистую оболочку кишки. Важная особенность клинического применения энтерола — обладание *S. boulardii* естественной устойчивостью к агрессивным свойствам желудочного сока и антибиотикам. Сочетание вышеперечисленных благоприятных фармакокинетических свойств представляет широкие возможности для использования энтерола в медицинской практике.

На фоне проведения пробиотической терапии, например с использованием энтерола, достигается суммационный эффект, заключающийся в коррекции дисбиоза и редукции психопатологической симптоматики. В случаях же выраженных проявлений тревожного расстройства целесообразно назначение анксиолитиков. Как известно, основным «противотревожным классом» являются производные бензодиазепина, рекомендуемые для лечения любых тревожных расстройств. Однако применение этой группы транквилизаторов у больных соматического профиля нецелесообразно в силу развития побочных эффектов, среди которых наиболее распространенным является формирование зависимости. Причем некоторые исследования подтверждают вероятность феномена отмены бензодиазепинов у части больных даже в отношении курсового применения малых доз препаратов. К наиболее часто встречающимся признакам синдрома отмены транквилизаторов относятся желудочно-кишечные расстройства, повышенное потоотделение, тремор, сонливость, головокружения, головные боли, непереносимость резкого звука и запаха, шум в ушах, деперсонализационные ощущения, а также раздражительность,

беспокойство, бессонница. Примерно у 10% пациентов на фоне приема бензодиазепинов отмечается вялость и сонливость, нарушение когнитивных функций, нередко приводящие к снижению работоспособности и вызывающие жалобы со стороны больных [4; 10].

Кроме того, бензодиазепины могут вызывать артериальную гипотензию, дизурию, нарушение полового влечения и потенции. При использовании бензодиазепинов в гастроэнтерологической практике важны такие их побочные явления, как сухость во рту, тошнота, рвота, диарея или запор, повышение аппетита [4]. Препараты этой группы противопоказаны при закрытоугольной глаукоме, поскольку могут повышать внутриглазное давление.

Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности применения в клинической практике препаратов небензодиазепинового ряда, одним из которых является оригинальный препарат стрезам, действующим веществом которого является этифоксина гидрохлорид. Действие этифоксина на ГАМКергическую медиацию характеризуется максимальной физиологичностью, а именно: стимуляцией естественных механизмов (медиаторных и модуляторных) ГАМКергической передачи, а также селективностью влияния на конкретные звенья ГАМКергической передачи.

В рамках многочисленных клинических испытаний, выполненных в различных форматах (мультицентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований) обнаружена высокая анксиолитическая активность стрезама при оценке по шкалам Гамильтона и MADRS, показателям клинической глобальной импресии тяжести состояния больных. При этом этифоксин, в отличие от лоразепама (одного из эталонных бензодиазепинов), не осуществляет негативного влияния на психомоторные и когнитивные функции, не вызывает вялости, сонливости, миорелаксации, не влияет на восприятие информации, в том числе и у пожилых больных [33].

Кроме того, стрезам улучшает качество сна и нормализует типичную для неврозов и психосоматической патологии психовегетативную симптоматику. Под воздействием стрезама ослабляются усиленная моторика желудочно-кишечного тракта и ощущение дискомфорта в животе, стабилизируется артериальное давление, что в целом не характерно для бензодиазепинов. При приеме стрезама наблюдается минимальный риск развития побочных эффектов. Этифоксин не вызывает развития привыкания, толерантности и синдрома отмены. Передозировка отмечается только в дозах, которые во много раз

превышают терапевтические. Рекомендуемый курс лечения этифоксином составляет от 2 недель до 3 месяцев при дозе 50 мг (1 капсула) 2–3 раза в сутки.

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время стрезам может рассматриваться как препарат выбора в терапии психосоматической патологии у больных терапевтического профиля. Критерием для назначения анксиолитика больным с тревожным расстройством, ассоциированным с дисбиозом кишечника, является клинически значимый уровень тревоги, о чем свидетельствуют показатели Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства. — М.: Медицина, 2000.
2. Белялов Ф. И. Психические расстройства в практике терапевта. — М.: МЕДпресс-информ, 2005.
3. Дубинин А. В., Бабин В. Н., Раевский П. М. Трофологические, регуляторные связи кишечной микрофлоры и макроорганизма (К патогенезу СРК) // Клиническая медицина, 1991. — № 7. — С. 24–27.
4. Мосолов С. Н. Основы психофармакотерапии. — М.: Медицина, 1996.
5. Оздоева Л. Д., Небиеридзе Д. В., Погосова Г. В. и др. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003. — № 2 (1). — С. 59–64.
6. Олескин А. В., Ботвинко И. В., Кировская Т. А. Микробная эндокринология и биополитика // Вестник Московского университета, серия «Биология», 1998. — № 4. — С. 3–10.
7. Олескин А. В., Ботвинко И. В., Цавкелова Е. А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов // Микробиология, 2000. — Т. 69. — № 3. — С. 309–327.
8. Ромасенко Л. В., Абрамова И. В. Старые и новые проблемы пограничной психиатрии. — М.: Медицина, 1997.
9. Симаненков В. И., Гриневиц В. Б., Потапова И. В. Функциональные и психосоматические расстройства желудочно-кишечного тракта. — СПб: ЛСП, 1999.
10. Соловьева И. К. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра // Русский медицинский журнал, 2006. — № 14 (5). С. 12–15.
11. Соловьева С. Л., Успенский Ю. П., Балукова Е. В. Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакологические аспекты). — СПб.: ИнформМед, 2008. — 204 с.
12. Старостина Е. Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике // Русский медицинский журнал, 2004. — № 12 (22). — С. 2–7.
13. Ткаченко Е. И. Актовая речь «Горизонты и точки соприкосновения гастроэнтерологии и науки о питании в XXI веке». — СПб, 2005.
14. Ткаченко Е. И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив, 2004. — № 2. — С. 67–71.
15. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I–III. — М.: ГРАНТЪ, 1998.
16. Brenes G. A. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact and treatment // Psychosomatic Medicine, 2003. — № 65. — P. 963–970.
17. Can R. E. Panic disorder and asthma: causes, effects and research implications. Psychosom Res, 1998. — № 44 (1). P. 43–52.
18. Denollet J., Brutsaert D. L. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. Circulation, 1998. — № 97. — P. 167–173.

(11 и более баллов), а также клинические проявления патологической тревоги, существенно нарушающей качество жизни человека и его деятельности. Если же тревога кратковременна, связана с неблагоприятными или неопределенными жизненными событиями и не носит дезадаптирующий характер, то речь идет о клинически незначимом уровне тревожного расстройства (8–10 баллов по шкале HADS). В таком случае достаточным является назначение пробиотического средства с целью коррекции микробиологического статуса для нормальной в психологическом и социальном плане жизни человека.

19. Fava M., Abraham M., Pava J. et al. Cardiovascular risk factor in depression. The role of anxiety and anger. Psychosomatics, 1996. — № 37. — P. 31–37.
20. Grigsby A. B., Anderson R. J., Freedland K. E., et al. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. Psychosom Res, 2002. — № 53. — P. 1053–60.
21. Kitaichi K., Sumi Y., Nabeshima T. The study on neuronal functions in germfree rats. Analysis of neurotransmitter contents and enzyme activity // J. germfree life gnotobiol., 1994. — Vol. 24, № 1.
22. Kleinschmidt J. J., Digre K. B., Hanover R. Idiopathic intracranial hypertension. Relationship to depression, anxiety and quality of life. Neurology, 2000. — № 54. — P. 319–324.
23. Krantz D., Helmerz K., Bairey C. N. et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Psychosom Med, 1991. — № 53. — P. 1–12.
24. Lenard J. Mammalian hormones in microbial cells // Trends in Biochemistry Science, 1992. — Vol. 17. — P. 147–150.
25. Lund-Johansen P. Hemodynamic alterations in early essential hypertension: recent advances. In: Gross F, Strasser T (eds.) Mild Hypertension: Recent Advances. New York: Raven Press, 1983. — P. 237–47.
26. Lustman P. J., Griffith L. S., Clouse R. E. et al. Psychiatric illness and diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. Nerv Ment Dis, 1986. — № 174. — P. 735–742.
27. Lydiard R. B. Irritable bowel syndrome, anxiety and depression: what are the links? Clin. Psychiatry, 2001. — № 62 (8). P. 38–45.
28. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century // Trends in Microbiology, 2004. — Vol. 12. — № 1. — P. 14–20.
29. Madsen D. Serotonin and social rank among human males // The neurotransmitter revolution. Serotonin, social behavior, and the law (R. D. Masters and M. T. McGuire, eds.). Carbondale; Edwardsville, 1994. — P. 146–158.
30. Mayer E. A., Craske M., Naliboff B. D. Depression, anxiety and the gastrointestinal system. Clin. Psychiatry, 2001. — № 62 (8). — P. 28–36.
31. Meng W., Partala E., Bernhardt H., Knoke M. Intestinal flora under conditions of stress, Nahrung., 1984. — Vol. 28. — № 6–7. — P. 615–617.
32. Morishita Y. The effects of various dietary substances on the intestinal microflora // J. Germfree Life Gnotobiol., 1991. — Vol. 21. — № 1.
33. Nguyen N., Fakra E., Pradel V., Jouve E., Aequier C. Efficacy of etiofoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patient with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. Human Psychopharmacology Clin Exp, 2006. — № 21. — P. 139–149.
34. Simon N. M., Blacker D., Korbly N. B. et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism in anxiety disorders revisited: new data and literature review. Affect Disorders, 2002. — № 69 (1–3). P. 209–17.
35. Van Peski-Oosterbaan A. S., Spinhoven P., Van der Does A. J. et al. Is there a specific relationship between asthma and panic disorder? Behav Res Ther, 1996. — № 34 (4). — P. 333–340.