

Когда депрессия становится расстройством? Использование показателя частоты обострений для изучения валидности предложенных изменений диагностического порога большой депрессии

Jerome C. Wakefield^{1,4}, Mark F. Schmitz^{3,5}

¹ Silver School of Social Work, New York University, 1 Washington Square North, New York, NY (США)

² Department of Psychiatry, School of Medicine, New York University, New York, NY (США)

³ InSPIRES (Institute for Social and Psychiatric Initiatives—Research, Education and Services), New York University, New York, NY (США)

⁴ Division of Clinical Phenomenology, Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY (США)

⁵ School of Social Work, Temple University, Philadelphia, PA, USA (США)

Перевод: Сюняков Т.С.

Редактура: Павличенко А.В.

В связи с высокими показателями распространенности диагноза большого депрессивного расстройства (БДР) в соответствии с критериями DSM-IV стали высказываться предложения поднять диагностический порог данного заболевания, чтобы более надежно разграничивать патологические состояния от нормальных реакций дистресса. Тем не менее данные предложения не имеют под собой эмпирической базы. Мы использовали данные исследования Epidemiologic Catchment Area, проводившегося в 2 стадии (волны) и рассмотрели показатель частоты обострений БДР для оценки предиктивной валидности трех предложений по ограничению диагностических границ БДР: а) исключить из рубрики «неосложненные» эпизоды (то есть эпизоды, длящиеся не больше 2 месяцев, среди симптомов которых не имеется суицидальных мыслей, психотических явлений, психомоторной заторможенности или чувства собственной никчемности); б) исключить легкие эпизоды (то есть эпизоды, проявляющиеся 5 или 6 симптомами); и с) исключить эпизоды без меланхолических черт. Для проверки каждого предложения мы использовали больных, у которых на момент начала исследования диагностировалось БДР в течение жизни, выделяя из их числа группы, предложенные для исключения, группу с прочими (не подлежащими к исключению) эпизодами БДР и группу пациентов без диагноза БДР. Затем мы провели сравнение этих групп по показателю частоты обострений в течение 1 года (то есть на момент 2 волны исследования). Мы считали, что предложение получало сильную эмпирическую поддержку, если в исключаемой группе на момент 2 стадии исследования частота обострений БДР оказывалась не только достоверно ниже, чем в группе прочих эпизодов БДР, но и статистически значимо выше, чем в группе пациентов без диагноза БДР в течение жизни. По результатам нашего анализа все три предложенные к исключению группы больных характеризовались достоверно более низкими показателями частоты обострений по сравнению с группой больных с прочими эпизодами БДР (неосложненные в сравнении с осложненными эпизодами: 3,4% и 14,6%; легкие в сравнении с тяжелыми: 9,6% в сравнении с 20,7%; немеланхолические в сравнении с меланхолическими: 10,6% и 19,2%, соответственно). Однако, только в паре неосложненные-осложненные эпизоды частота обострений при неосложненных эпизодах в то же время достоверно не превышала частоту обострений в группе больных без диагноза БДР в течение жизни (3,4% в сравнении с 1,7%, соответственно). Такая низкая частота обострений является функцией взаимодействия как продолжительности и так требований к симптомам при неосложненных эпизодах. При этом вычленение случаев неосложненных БДР со множеством эпизодов не приводило к существенному увеличению частоты обострений по сравнению с БДР с единственным эпизодом (3,7% в сравнении с 3,0%, соответственно). Характерная для неосложненных эпизодов БДР клиническая характеристика, ограничивающаяся, преимущественно, симптомами дистресса, их краткая продолжительность и низкая склонность к возникновению обострений позволяет судить, что такие эпизоды представляют собой эпизоды непатологической интенсивной грусти, которые следует отдельно указывать в руководствах по терапии и исключить из диагностических границ БДР, что позволит с более высокой точностью разграничивать БДР и нормальную грусть.

Ключевые слова: Большая депрессия, частота обострений, неосложненные депрессии, диагноз, валидность, тяжесть, меланхолическая депрессия.

(World Psychiatry 2013;12:44-52)

Как показала практика, установить надежные диагностические границы между большим депрессивным расстройством (БДР), с одной стороны, и интенсивной печалью или мягким расстройством адаптации, которые не требуют лечения, с другой, оказалось весьма непросто. Проблема заключается в том, что непатологические реакции на тяжелые утраты и стрессовые события проявляются, во многом, теми же самыми симптомами общего дистресса, что и депрессивное расстройство (1,2).

Дескриптивные диагностические критерии DSM, согласно которым для определения БДР необходимо

наличие 5 из 9 симптомов, длящихся на протяжении 2 недель, первоначально были сформулированы для того, чтобы отграничить депрессивные состояния от других психических расстройств у лиц с тяжелыми расстройствами с целью проведения исследований (3). При этом до сих пор не существует надежных эмпирических данных, которые бы позволили установить четкие границы между расстройством и нормальным дистрессом на уровне общей популяции (4,5). Обеспокоенность как в профессиональных кругах, так в обществе в целом вопросами валидности критериев БДР была спровоцирована колоссальным ростом показате-

лей распространенности этого расстройства, базирующихся на критериях DSM, который наблюдался по мере улучшения методологии эпидемиологических исследований. Так, если несколько десятилетий назад этот показатель был на уровне 2-3% населения (6), то в настоящее время более, чем у половины людей в течение жизни развиваются депрессивные расстройства (7-9). Эта диагностическая проблема приобретает дополнительное значение в условиях все большего распространения скрининговых тестов на наличие депрессий в школах и в кабинетах врачей общей практики, когда диагностические критерии примеряются практически ко всем людям, а не только к тем, кто обратился за лечением.

В свете этих проблем некоторые исследователи, изучающие депрессивные расстройства, утверждают, что диагностический порог БДР, установленный в настоящее время критериями DSM, является слишком низким, что приводит к ложноположительной диагностике и неправильного отнесения к больным с БДР большого числа лиц с обычным дистрессом (2,10-12). Однако конкретные предложения о повышении диагностического порога не получали поддержки из-за отсутствия эмпирических данных, связанных с валидностью.

Поднимая вопрос о необходимости использовать строго научный подход к проблеме границ БДР, Maj (13,14) недавно призвал исследователей попытаться эмпирическим путем найти ответ на вопрос: «Когда же депрессия становится психическим расстройством?» Мы откликнулись на это предложение и предприняли попытку опытным путем оценить прогностическую ценность трех подходов к сужению категории большой депрессии, которые мы обнаружили в литературе. Во-первых, распространение имеющегося в DSM-IV (15) «критерия исключения, связанного с тяжелой утратой» на все случаи с БДР, что позволит исключить из диагноза БДР все «неосложненные» эпизоды (т.е., эпизоды продолжительностью менее 2 месяцев, не сопровождающиеся суицидальными мыслями, психическими симптомами, психомоторной заторможенностью и чувством собственной никчемности). Во-вторых, исключение всех легких эпизодов (т.е., эпизодов, характеризующихся лишь 5-6 симптомами) из диагноза БДР. И, в-третьих, отождествление диагноза БДР с меланхолической депрессией, исключив тем самым из классификации все депрессивные состояния, лишённые меланхолических черт.

С этой целью мы использовали критерий «частота обострений» в качестве прогностического признака для выявления расстройства. При этом следует понимать, что не существует одной единственной переменной, которая могла бы полностью дать ответ на вопрос, где должен располагаться диагностический порог между нормальной печалью и БДР, чтобы наилучшим образом одновременно предотвратить ложноположительные диагнозы и избежать ложно-негативные. Как бы то ни было, важнейшим проявлением БДР как в общей популяции, так и в клинической выборке является высокая частота обострений (16-23), что согласуется с распространенным взглядом на БДР как на заболевание, имеющее эпизодическое и хроническое течение (24-26), важнейшей целью лечения которого является профилактика рецидивов (25,27-29). Кроме того, склонность к обострениям часто рассматривается как основное свидетельство существования латентной дисфункции, которая постоянно приводит к появлению симптомов, что позволяет верифицировать само расстройство и отличить его от нормальной эмоциональной реакции (16,30).

В данной работе мы исследуем два важных показателя, которые позволяют отличить частоту обострений в разных подгруппах от типичного БДР. Во-первых, мы изучили вопрос, характеризуются ли подгруппы БДР,

которые предполагается исключить из данной диагностической рубрики, более низкой частотой обострений по сравнению с другими случаями БДР, что означало бы их качественное отличие, требующее дальнейшего изучения. Во-вторых, мы задались вопросом – и изучили это очень строго, – существуют ли группы пациентов, в которых бы частота возникновения обострений значимо не превышает частоту обострений в общей популяции, что ставило бы под сомнение наличие у них психической патологии. Известно много показателей, которые позволяют дифференцированно прогнозировать более низкую частоту обострений БДР (16-18,20). Однако ни в одном исследовании не было обнаружено группы больных БДР, у которых риск обострений был бы сравним с общей популяцией, за исключением неосложненных случаев депрессий, возникших после тяжелой утраты (23,31). Отсутствие повышенной частоты обострений противоречит стандартной характеристике БДР как рекуррентного состояния, при котором завершение фазы означает «выздоровление от эпизода, но не от заболевания как такового» (30). Несколько в стороне от проблемы диагностических границ, стоит вопрос относительно того, насколько показатели, свидетельствующие об отсутствии увеличенной или существенно более низкой частоты обострений, имеют потенциальное клиническое значение для прогноза, оценки соотношения риск/польза от лечения и его возможных побочных эффектов, а также о длительности терапии.

МЕТОДЫ

Изученная выборка

Для изучения вопроса о необходимости пересмотреть границы БДР мы использовали данные, полученные на момент 2-ого осмотра (волны) лонгитудинального популяционного исследования Epidemiologic Catchment Area (ECA, 32). Отбор популяции ECA для проведения нашего анализа продиктован тем, что данное исследование является единственным в настоящее время открытым широкой публике национальным репрезентативным американским исследованием, которое содержит всю необходимую информацию.

Отбор больных в исследование ECA детальным образом был охарактеризован в предшествующих публикациях (32). Вкратце, участники (в возрасте от 18 до 98 лет) в 5 объединенных центрах (Балтимор, Дарем, Лос-Анджелес, Сент-Луис и Нью-Хейвен) были дважды опрошены с 12-месячным интервалом между ними (1 и 2 волны исследования) в период с 1980 по 1985 год. Во время обоих осмотров собирались сведения о распространенности психических расстройств в соответствии с критериями DSM-III (в целом и в течение года исследования) (33). Выборка, вошедшая в наш анализ, включает только тех участников, на которых имелись полные сведения о каждом из двух опросов (n=18,943). Данные были проанализированы с учетом поправок на отбор и отсутствие эффекта от лечения и их соответствия результатам переписи США от 1990 года для того, чтобы обеспечить национальную репрезентативность.

Большая депрессия

В данном исследовании проводилось сравнение участников ECA, у которых на момент первого опроса в анамнезе не имелось БДР (n=18239; 52,1% женщины, 68,1% белых, средний возраст – 43,0 года, 68,2% лиц имели образование не ниже среднего) с различными подгруппами тех лиц, у кого на момент 1 осмотра в анамнезе отмечались эпизоды БДР (n=704; 73,3% женщины, 77,9% белых, средним возраст – 37,0 лет, 81,5% лиц имели образование не ниже среднего).

Использовавшиеся в ECA диагностические критерии

DSM-III для БДР требовали наличия в анамнезе двухнедельного или более эпизода печали, который сопровождался, по крайней мере, четырьмя другими симптомами. При этом исключались состояния, симптомы которых возникали вследствие физического заболевания, приема ПАВ, медицинских препаратов или алкоголя. Также исключались эпизоды психотических и органических заболеваний. Кроме того, все те симптомы, которые вошли в анализ ЕСА, были достаточно выражены в клинической картине, что определялось врачом либо другим профессионалом, требовали хотя бы однократного назначения препаратов и негативно влияли на повседневную жизнь или активность. Эти требования, которые преимущественно были основаны на поиске больными профессиональной помощи, являются более жесткими, чем упомянутые в DSM-IV требования наличия клинически выраженного дистресса или снижения функционирования, которые, как известно, мало влияют на показатели распространенности (34-36). Таким образом, выявляемые в исследовании ЕСА состояния вероятнее всего окажутся более тяжелыми по глубине, чем психические расстройства, диагностированные в соответствии с критериями DSM-IV.

В исследовании ЕСА также содержались требования принимать во внимание только значительно выраженные синдромы, что, по большей части, аналогично требованию поиска помощи, но применяемую к синдрому в целом. В нашем анализе мы отказались от требования учитывать лишь тяжелые синдромы, поскольку оно было избыточным по отношению к требованиям достаточной тяжести симптомов, что ограничивало бы выборку еще более тяжелыми случаями. При этом отказ от критерия тяжести синдрома незначительно увеличил размер выборки БДР с 945 до 1065.

Ранее в работах, посвященных изучению динамики депрессивных расстройств, не удалось разделить БДР с рекуррентным и хроническим течением в конце исследования, так в них отсутствовала информация о динамике болезни между осмотрами (16,37). Поскольку мы хотели прицельно оценить частоту обострений БДР в конце исследования у тех лиц, у которых во время 1 осмотра выявлялись в анамнезе депрессивные состояния, мы намеренно удалили те случаи, где во время первого осмотра определялся текущий эпизод депрессии. В итоге размер выборки был снижен с 1065 до 704 пациентов

Основные тестируемые предположения, касающиеся исключения из диагностической рубрики

В данном исследовании изначально предлагалось оценить идею исключить из диагностических границ БДР следующие состояния: а) «неосложненные» эпизоды (то есть эпизоды длительностью менее двух месяцев, не сопровождающиеся суицидальными мыслями, психотическими явлениями, психомоторной заторможенностью или чувством собственной никчемности); б) легкие эпизоды (то есть эпизоды, проявления которых ограничены 5-6 симптомами); и в) эпизоды без меланхолических черт.

При проверке каждого из этих предположений, у лиц с множественными эпизодами в анамнезе, классификация состояния осуществлялась на основании имеющихся данных о наиболее тяжелом из них. Такой подход был основан на допущении, что если наиболее тяжелый эпизод представлялся неосложненным, легким или лишенным меланхолических проявлений, то вероятность того, что другие эпизоды у данного пациента были осложненными, тяжелыми или протекали с меланхолическими проявлениями, ничтожна мала. В противном случае, именно эти эпизоды считались бы наиболее тяжелыми.

Неосложненные депрессии

Исходя из данного предложения, из числа всех БДР должны исключаться все «неосложненные» эпизоды. В настоящее время в DSM данный критерий применяется только в отношении депрессивных расстройств, связанных с тяжелой утратой (критерий E («исключение утраты») большого депрессивного эпизода). Исключаемые неосложненные эпизоды характеризуются небольшой длительностью (не больше 2 месяцев) и отсутствием четырех специфических симптомов (психомоторной заторможенности, суицидальных мыслей, психотических явлений, чувства собственной никчемности), которые, с точки зрения DSM, «нетипичны» для нормальной печали.

Неосложненные эпизоды БДР, таким образом, проявляются только симптомами «общего дистресса», которые характерны для нормальной реакции на стресс, – грусть, бессонница, потеря интереса к обычной активности, снижение аппетита и нарушения концентрации внимания. Критерий «неосложненности» был введен для того, чтобы разграничивать диапазон нормальных реакций от являющихся по своей сути болезненных депрессивных эпизодов, возникающих после тяжелой утраты (38, 39), и мы собираемся проверить данное предложение о расширении этого критерия на все БДР (40).

В DSM-IV также есть указание на то, что неосложненное состояние не должно сопровождаться значимым снижением функционирования. Однако мы не могли использовать данный критерий в связи с отсутствием необходимой информации – в исследовании ЕСА оценка тяжести симптомов производилась на основании структурированного интервью с заложенными в него пропусками вопросов. Такое отклонение от DSM-IV затрудняет использование понятия «неосложненное» состояние, так как из-за этого эпизоды с более значимым снижением и, следовательно, с большей вероятностью считаться психическим расстройством и иметь обострения, также следует исключить. Однако данное ограничение соответствует стремлению обеих классификаций (МКБ и DSM) разделить функциональное снижение и диагноз.

Легкое БДР

Выдвигалось предположение, что число симптомов, необходимых для постановки диагноза БДР, должен быть повышено с 5 до 7 (41, 42) для того, чтобы «сократить риск гипердиагностики и патологизации «нормальной» депрессии или грусти» (42). В пользу этого свидетельствуют результаты многолетних исследований, которые обнаружили существенные различия между БДР с 5-6 симптомами, с одной стороны, и БДР с 7-9 симптомами, с другой (4, 5, 43, 44). Как указывает Maj (13) «когда мы говорим о менее частых вещах, речь чаще всего идет о более тяжелых состояниях, порог которых выше, чем указано в DSM-IV». Более того, более ранние исследования показали, склонность к рецидивированию зависит от тяжести заболевания, которое, в свою очередь, определяется числом симптомов (16, 18).

Мы предположили, что более узкие критерии исключения могут привести к лучшим результатам. В этой связи мы предложили исключить те случаи БДР, где выявлялось лишь 5 симптомов и установить порог болезни на уровне 6 симптомов.

БДР без меланхолических черт

Третье предположение заключается в ограничении БДР рамками традиционных границ меланхолических депрессий, которые долгое время считались эталонным вариантом депрессии и являлись мишенью исследований и разрабатываемых шкал (45). Все оставшиеся за пределом «меланхолических» депрессивные состояния в такой ситуации следовало бы расценивать в качестве различных других форм дисфории (так, «в реаль-

Таблица 1 Частоты обострений в трех подгруппах, предложенных для исключения из диагностической рубрики БДР, по сравнению с частотой возникновения в подгруппе без истории БДР и частотой обострения в подгруппе прочих (не подлежащих исключению) БДР

Подгруппа БДР, предложенная для исключения	Частота обострений в подгруппе	Отличается ли частота обострений в подгруппе от подгруппы без БДР в анамнезе = 1,7% (1,4%, 1,9%), [n = 18,239]	Частота обострений в прочих БДР (за исключением тестируемой подгруппы)	Отличается ли частота обострений в подгруппе от подгруппы прочих БДР?
Неосложненная депрессия (короткая длительность, отсутствие психомоторного торможения, суицидальных мыслей или идей вины/никчемности)	3.4 (-0.4, 7.1) [n=88]	Не отличается	14.6 (11.3,17.9) [n=616]	Отличается
БДР с малым числом симптомов (5-6 симптомов)	9.6 (6.6, 12.6) [n=487]	Отличается	20.7 (14.1,27.3) [n=217]	Отличается
Сужен bt групп с БДР с малым числом симптомов (5 симптомов)	8.8(5.6,11.9) [n=310]	Отличается	16.2 (11.9,20.4) [n=394]	Отличается
Немеланхолические БДР (не более 2 меланхолических симптомов)	10.6 (7.3, 13.9) [n=503]	Отличается	19.2 (12.8,25.6) [n=201]	Отличается
Сужение группы немеланхолических БДР (максимум 1 меланхолический симптом)	10.4 (5.2, 15.7) [n=279]	Отличается	14.9 (11.3,18.4) [n=425]	Отличается

Достоверность различий между группами тестировалась при помощи 1-стороннего t-теста при $p < 0.05$

ности немеланхолические депрессии являются комбинацией дисфории, тревоги и депрессивного характера» (45)). Maj (13) рассматривая ряд исследований, где выделен «подтип БДР, четко соответствующий рубрике большой депрессии с меланхолическими чертами по DSM-IV, который может качественно отличаться от нормальной грусти», заключает, что меланхолия заслуживает дальнейшего изучения в процессе пересмотра границ нормальных / болезненных состояний

В исследовании ECA прицельно не выделялись меланхолические депрессии и не оценивался весь перечень проявлений, характерных для меланхолических депрессий по DSM-IV. Не вдаваясь в подробности, мы определили меланхолические депрессии как эпизоды, которые включали 3 и более из 5 типичных меланхолических симптомов, обозначенных в исследовании ECA: усталость («постоянное чувство усталости»); психомоторная заторможенность («движения или речь более медленные, чем обычно»); агитация («постоянная потребность двигаться, т.е. неспособность сидеть спокойно, необходимость ходить взад-вперед»); сниженный интерес к сексу («интерес к сексу был намного меньше, чем обычно»); идеаторная заторможенность («ваши мысли текли медленнее, чем обычно или путались»). Немеланхолические депрессии определялись как любой случай БДР, при котором возникло менее 3 меланхолических симптомов.

Мы предположили, что использование еще более узких критериев исключения даст лучшие результаты. Так, в качестве эксперимента мы исключили из исследования все те случаи, где было менее двух меланхолических симптомов, установив, тем самым, порог меланхолической депрессии на уровне двух, а не трех меланхолических симптомов.

Процедура проверки гипотез

Тестирование первоначальных гипотез

Используя сведения о наличии диагноза БДР к моменту первого осмотра для каждого из наших 5 предположений (3 первоначальных предположения и 2 предположения о сужении границ), мы выявили 3 диагностические подгруппы пациентов: те, кто должны быть исключены из рубрики БДР; лица с другими БДР и случаи без БДР в анамнезе. Ко второму осмотру (через 1 год после первого) мы сравнили данные однолетнего катанеза, во время которого произошла манифеста-

ция/экзацербация БДР во всех этих трех подгруппах и проверили, есть ли между ними достоверные различия.

Нашу гипотезу исключить одну из групп больных с БДР пришлось отвергнуть в тех случаях, когда в конце исследования уровень обострений в этой группе не отличался от пациентов с другими БДР. Гипотеза получила некоторое подтверждение и требовало дальнейшего изучения в тех случаях, когда частота обострений в подгруппе оказывалась значительной, но была существенно ниже, чем в подгруппе с прочими БДР. Гипотеза получила подтверждение, если частота обострений в подгруппе оказывалась не только достоверно ниже, чем в группе с прочими БДР, но и не превышало в значительной степени частоту обострений у тех больных, у которых при первом обследовании не было БДР в анамнезе.

Факторный анализ «неосложненной депрессии»

При ретроспективном анализе мы исследовали вопрос, связаны ли результаты, полученные для «неосложненной депрессии», только с одним из двух критериев (короткая длительность, отсутствие нетипичных симптомов) или со взаимодействием обоих. Чтобы ответить на этот вопрос, мы пересчитали показатели частоты обострений для каждой из этих двух компонент.

Увеличение необходимой длительности «неосложненных» депрессий до 6 месяцев

Последние данные о депрессиях, связанных с тяжелой утратой (31,46,47), свидетельствуют о том, что указанный в DSM-IV критерий 2-месячной продолжительности неосложненных эпизодов представляется слишком заниженным, и, возможно, было бы более правильно его увеличить. Так, в рамках ретроспективного анализа мы проверили, насколько сохранились бы наши результаты, если бы порог длительности неосложненных эпизодов был увеличен до 6 месяцев.

Повторный анализ первоначальной выборки (без коррекции на поправку) лиц с БДР в исследовании ECA

Как отмечалось выше, при формировании выборки ECA, вошедшей в данный анализ, мы внесли два изменения: мы исключили тех, у кого на момент первого осмотра диагностировался текущий эпизод, и мы отказались от требования относительно тяжести состоя-

Таблица 2 Анализ катамнеза: частота обострений в зависимости от изучаемого компонента критериев неосложненных БДР в сравнении с частотой возникновения в подгруппе без БДР в анамнезе и частотой обострений в подгруппе прочих (не подлежащих исключению) БДР

Компонент анализа неосложненных БДР	Частота обострений в подгруппе	Отличается ли частота обострений в подгруппе от подгруппы без БДР в анамнезе =1.7% (1.4%, 1.9%), [n = 18,239]	Частота обострений в прочих БДР (за исключением тестируемой подгруппы)	Отличается ли частота обострений в подгруппе от подгруппы прочих БДР?
Короткая продолжительность (2 или меньше месяцев)	12.6 (8.9,16.3) [n=326]	Отличается	13.6 (9.2, 18.0) [n=378]	Не отличается
Отсутствие нетипичных симптомов (психомоторной заторможенности, суицидальных мыслей или идей вины / никчемности)	7.3 (2.6,11.9) [n=154]	Отличается	14.7 (11.2, 18.1) [n=550]	Не отличается

Достоверность различий между группами тестировалась при помощи 1-стороннего t-теста при $p < 0.05$

ния. Понимая, что эти изменения непреднамеренно могут исказить результаты, мы повторно проанализировали данные, используя первоначальную выборку больных БДР из исследования ЕСА. При этом такие критерии, как синдромальная тяжесть и наличие текущего депрессивного эпизода учитывались. Это привело к увеличению популяции больных БДР с 704 до 945. Ожидалось, что оба изменения приведут к росту частот обострения в предполагаемой для исключения из диагностической рубрики БДР подгруппе, что затруднит подтверждение основной гипотезы.

Сравнение частоты обострений у лиц с множественными эпизодами или с единственным эпизодом

Мы изучили, насколько для нашей выборки окажутся верными данные, часто сообщаемые в литературе, о том, наличие множественных эпизодов БДР повышает вероятность возникновения последующих приступов или они окажутся сопоставимыми с подгруппами лиц с неосложненными БДР и прочими БДР.

Статистический анализ

Для того чтобы обеспечить большую репрезентативность выборки в отношении именно американской популяции все данные оценивались и корректировались еще на этапе отбора пациентов. Статистический анализ производился с использованием процедур оценки исследования, заложенных в статистический пакет Stata 12, который позволяет вычислить нагрузочные коэффициенты; стандартные ошибки вычислялись методом серийной линеаризации Тэйлора (48).

Поскольку мы предполагали найти определенные взаимоотношения между изучаемыми признаками, анализ производился с использованием одностороннего t-теста на статистическую достоверность различий средних по показателю процента респондентов с выявленным БДР в течение года на момент второго обследования в различных категориях случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка пяти предложений по сужению границ БДР

Мы оценили пять предложений по сужению границ БДР, используя показатель частоты обострений в качестве контрольного параметра. Однако, лишь одно наше предложение – исключение неосложненных БДР – прошло наш самый строгий тест. Среди лиц, у которых к началу исследования в анамнезе были неосложненные БДР, вероятность обострения БДР к моменту вто-

рого осмотра составила 3,4%, что статистически достоверно не превышало 1-летнюю вероятность возникновения БДР у лиц без БДР в анамнезе (1,7 %) и было статистически значимо ниже, чем частота обострений к моменту второго осмотра в подгруппе прочих БДР (14,6 %) (таблица 1).

Предложения исключить легкие случаи (определенные как БДР с 5-6 симптомами или, в более узкой формулировке, БДР с 5 симптомами) и лиц с немеланхолическими депрессивными чертами (имеющими, по определению, не более двух меланхолических симптомов или, в более узкой формулировке, не более одного из них) не прошли строгий тест (таблица 1). Во всех этих случаях причина этого заключалась в том, что частоты обострения в этих группах (варьировала в диапазоне от 8,8% до 10,6%) оказались достоверно выше, чем в подгруппе лиц без БДР в анамнезе (1,7%). В то же время, частота обострений в каждой из этих групп оказалась достоверно и существенно ниже, чем в группе прочих БДР (в диапазоне от 14,9 % до 20,7 %). Таким образом, данные предположения относительно границ БДР требуют дальнейших исследований.

Факторный анализ «неосложненной депрессии»

Мы изучили вопрос, связана ли наша гипотеза о «неосложненных» БДР с влиянием лишь одного из двух факторов (краткая длительность, отсутствие нетипичных симптомов) или является результатом их взаимодействия. Хотя при неосложненных БДР (n=88) частота обострений составила 3,4 %, у лиц с небольшой продолжительностью БДР (n=326) она составила 12,6 %, а при БДР с отсутствием нетипичных симптомов (n=153) этот показатель составил 7,3 % (таблица 2). Так как уровни двух факторов были достоверно выше, чем у лиц без БДР в анамнезе, то, очевидно, что полученные результаты для «неосложненной» депрессии, где уровень обострений был не выше, чем в популяции, являлся следствием взаимодействия обоих факторов (небольшая длительность, отсутствие нехарактерных симптомов).

Повторный анализ «неосложненных БДР»

с 6-месячным ограничением по длительности

Изучив предшествующие исследования, мы предположили, что увеличение критерия длительности «неосложненного эпизода» до 6 месяцев не приведет к изменению результатов сравнения частот обострений. Данное предположение получило подтверждение. После увеличения продолжительности неосложнен-

ных депрессий до 6 месяцев их численность увеличилась на 38 % до 121 случая, однако результаты сравнений частоты обострений не изменились. При неосложненных депрессиях данный показатель по-прежнему достоверно не отличался от случаев "без БДР в анамнезе" (5,7 % в сравнении с 1,7 %), и был статистически значимо ниже, чем в подгруппе прочих БДР (14,7 %).

Повторный анализ на основе первоначальной выборки БДР в исследовании ЕСА

Чтобы проверить, не могли ли наши поправки в критерии БДР неумышленно благоприятно повлиять на полученные результаты, мы повторили анализ частоты обострений в первоначальной выборке лиц с БДР исследования ЕСА. Результаты сравнений (не представлены) оказались идентичны результатам первичного анализа. При этом стоит еще раз напомнить, что только неосложненные БДР (n=95) прошли наш самый строгий тест в качестве потенциальной разновидности нормальной печали. Частота обострений при неосложненных случаях БДР в первоначальной выборке существенно не отличается от подгруппы без БДР в анамнезе и оказалась достоверно ниже, чем в подгруппе прочих БДР (1,7%, 5,0%, и 17,3 % соответственно). При этом во всех остальных подгруппах, предложенных для исключения, частота обострений (в диапазоне от 7,2% до 10,3%) оказалась значительно выше, чем в подгруппе без БДР в анамнезе (1,7%) и значительно ниже, чем в подгруппе прочих БДР (в диапазоне от 17,7 % до 19,1 %).

Поскольку в данный анализ, проводимый в конце исследования вошли случаи, у которых во время первого осмотра имелись текущие эпизоды БДР, то изучаемый эффект представляет собой комбинацию влияний рекуррентного и хронического течения. Однако данный более широкий анализ по-прежнему указывает на то, что неосложненные случаи БДР не отличаются от случаев без БДР в анамнезе, но совершенно не похожи на прочие случаи БДР.

Частоты обострений у больных с множественными и единственным эпизодом

Как было неоднократно показано ранее, чем больше было число депрессивных эпизодов, тем была выше вероятность повторного рецидива. Исходя из этого, мы провели оценку вклада множественных эпизодов в полученную частоту обострений неосложненных БДР. Несмотря на то, что низкая частота обострений налагает ограничения на этот анализ, мы обнаружили, что частоты обострений равномерно распределены между случаями с единственным и множественными эпизодами. Из 43 случаев с выявленным однократным неосложненным эпизодом при первом обследовании к моменту второго обследования эпизод БДР возник у двоих (3,0%; 95%-ый доверительный интервал: -1,2, 7,3); из 45 зарегистрированных во время первого обследования случаев со множественными эпизодами (медиана =3 эпизода) рецидив БДР в течение года возник также у 2 пациентов (3,7%; 95%-ый доверительный интервал: -2,2, 9,6). Во всех этих случаях за год, прошедший между обследованиями, по 1 эпизоду были осложненными и неосложненными. Полученная картина характерна для ситуационно обусловленных депрессивных эпизодов, когда, несмотря на множественные эпизоды в прошлом, не прослеживается устойчивой тенденции к рекуррентному течению.

В отношении случаев прочих (осложненных) БДР ситуация оказалась совершенно иной: у тех, у кого на момент первого обследования выявлялись множественные эпизоды (медиана =3 эпизода), вероятность обострения заболевания в течение 1 года была достоверно выше (19,1%; 95%-ый доверительный интервал: 12,2, 24,1), по сравнению со случаями с единственным

эпизодом (7,2%; 95% CI: 3,3, 11,2). Неосложненные случаи со множественными эпизодами характеризуются значительно меньшей вероятностью возникновения следующего эпизода, в отличие от прочих случаев со множественными эпизодами, и это ранее не замеченное различие позволяет нам осуществлять клиническую дифференциацию состояний. Таким образом, наличие в анамнезе множества неосложненных эпизодов БДР не указывает на большую вероятность обострения по сравнению со случаями с единственным эпизодом. С другой стороны, наличие в анамнезе множества прочих эпизодов БДР указывает на повышенный риск обострения в будущем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рекуррентное течение является кардинальной чертой депрессивного расстройства, которая может быть использована для оценки целесообразности предлагаемых изменений диагностических рамок БДР. Проведенный нами анализ позволил выявить внутри БДР подгруппу (названную как «неосложненное» БДР), при которой частота обострений не превышает аналогичный показатель для общей популяции без БДР в анамнезе. Этот критерий (частота обострений), как известно, часто используется для разграничения выраженного страдания, наблюдающегося в норме, от депрессивного расстройства (23,31,49).

Другим часто упоминаемым критерием является «тезис о сходстве», согласно которому, наиболее выраженным доказательством того, что подгруппа БДР представляет собой форму патологии, является сходство наблюдающихся при нем признаков при различных типах БДР (22,50). Полученные нами результаты отчетливо противоречат данному тезису о сходстве неосложненных случаев БДР и прочих БДР по такому параметру, как частота обострений. Кроме того, отсутствие различий по частоте обострений при неосложненных БДР, протекающих с многократными и однократными эпизодами, также свидетельствует о значительных различиях между ними и другими БДР. Другие наши предположения также продемонстрировали некоторые их отличия от прочих БДР, однако они не оказались достаточно стойкими или очевидными и поэтому положение этих предложений остается более неопределенным.

Ярд дополнительных исследований подтвердил стабильность наших результатов. Мы снизили нижние границы для легких и немеланхолических БДР и провели повторный анализ всех предложенных гипотез на основе первоначальной выборки лиц с БДР из исследования ЕСА, а также увеличили требование по продолжительности неосложненных депрессий до 6 месяцев, однако все эти изменения существенно не повлияли на полученные результаты. Изучив причины полученных нами результатов о «неосложненных» БДР путем анализа влияния каждого из факторов, мы обнаружили, что гипотеза о «неосложненных» БДР основана на взаимодействии их обоих. Результаты, полученные относительно увеличенной до 6 месяцев продолжительности неосложненных БДР, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований адекватного порога длительности как БДР, так и любых предлагаемых для исключения из рубрики БДР «неосложненных» депрессивных состояний.

Наше исследование продемонстрировало гетерогенность текущего диагноза БДР по DSM (12), а также предоставило результаты, касающиеся риска обострений, которые имеют клиническое значение безотносительно к проблеме диагностических границ БДР. Monroe и Harkness (20) выражают беспокойство, что «исследования, сосредоточенные на депрессии как на рекуррентном состоянии не смогли в целом выявить какие-либо важные ранние предикторы риска обострений». В

нашем исследовании были обнаружены индикаторы разного риска обострений.

Эпизод может быть расценен как неосложненный, только если его продолжительность не превышает 2 месяцев. В этой связи, применение результатов данного исследования будет представлять собой проблему для клиницистов, которые будут вынуждены контролировать состояние пациентов с позиций тактики «бдительного ожидания» до тех пор, пока состояние самостоятельно не разрешится или не пройдет 2-месячный срок. Тем не менее, данная проблема не столь драматична. Приблизительно в 78% изученных нами случаев БДР выявлялось наличие одного или более нетипичных симптомов, и уже только на этом основании должно быть диагностировано БДР, независимо от длительности эпизода (таблица 2). Из остальных 22% (случаи без нетипичных симптомов) приблизительно 60% (13% от всей выборки БДР) выздоровели в течение 2 месяцев, удовлетворив критериям «неосложненных» случаев; лишь у оставшихся длительность состояния превысила 2-месячную границу, отведенную для неосложненных случаев. Таким образом, контроль состояния этого круга лиц может быть крайне важным для оптимального понимания прогноза и диагноза. В некоторых случаях, вне зависимости от того, расценено состояние как нормальное или патологическое, будет оправданным более раннее симптоматическое лечение. Будущие исследования должны быть нацелены на выявление неосложненных случаев БДР с низкой склонностью к рецидивированию, которые в меньшей степени будут оценивать критерий длительности, чтобы принятие решений не зависело от времени.

При интерпретировании полученных нами результатов следует учитывать ограничения набора данных в исследовании ЕСА. Основным ограничением представляется 1-летний период, использовавшийся в исследовании ЕСА для оценки частоты обострений. Дальнейшие исследования должны показать, насколько наши результаты применимы для более длительного катamnестического периода. Еще одним ограничением является то, что диагнозы в исследовании ЕСА были основаны на воспоминаниях участников о своих симптомах, а в воспоминаниях могут скрываться ошибки.

В исследовании ЕСА диагностика осуществлялась по алгоритмам DSM-III, а в них отсутствует критерий «клинически значимое снижение», присутствующий в DSM-IV. При этом следует также учитывать, что само построение исследования ЕСА не позволяет применять данный критерий в отношении неосложненных случаев БДР. Однако применявшийся в исследовании ЕСА критерий тяжести симптоматики компенсировал данный недостаток. В самом деле, выборка исследования ЕСА представляется в среднем более тяжелой, чем должна была быть при использовании критериев DSM для БДР. Таким образом, данное исследование представляет собой особенно строгий тест для оценки предложенных для исключения состояний.

Критерии DSM для неосложненного БДР требуют того, чтобы у пациента не отмечалось болезненной фиксации на собственной никчемности, а это требование более высокого уровня, чем заложенный в исследовании ЕСА симптом («чувство собственной никчемности»), который нам пришлось использовать. Кроме того, понятие «никчемность», которое использовалось в ЕСА, включало также идеи вины или греха в качестве альтернативы. Таким образом, использование понятия «никчемность» в данном исследовании, по-видимому, привело к исключению из диагноза БДР несколько меньших случаев, чем более строгий критерий DSM. При этом использование более широкого понимания «беспомощности» представляется более предпочтительным, чем вообще отказ от него, особенно учитывая тот факт, что, начиная с Фрейда, заниженная само-

оценка считалась решающим признаком, который позволил отделить нормальную печаль от патологии.

Поскольку тяжесть состояния в исследовании ЕСА частично зависела от обращаемости больных за помощью, а показатели тяжести не регистрировались в наборе данных ЕСА, не представлялось возможным аналитически разграничить эффекты лечения от естественного течения БДР. Таким образом, на течение депрессивных состояний и на показатели частоты обострений могло оказывать влияние лечение. Однако ранее было показано, что частота обострений в группах больных БДР, получающих лечение, остается высокой и не снижается до уровней, отмечавшихся в общей популяции (25,27-29). Таким образом, маловероятно, что эффект терапии может объяснить, почему в подгруппе неосложненных БДР частота обострений не только значительно ниже, чем при прочих БДР, но и не отличается от показателей в общей популяции. Показатель тяжести свидетельствует о том, что неосложненные случаи БДР часто попадают в поле зрения профессионалов и, таким образом, имеют клиническое значение.

Частота обострений как разграничительный признак имеет одно преимущество, так как он логически не зависит от критериев, применяемых для определения неосложненных, легких и немеланхолических БДР, а его использование для оценки гипотез позволяет избежать искажения результатов. Кроме того, частота обострений применима для дифференциальной диагностики нормы и патологии, тогда как многие другие часто используемые переменные (начиная от отсутствия социальной поддержки и заканчивая подавлением иммунологических функций) связаны и с самим психическим расстройством, и с интенсивным нормальным дистрессом, что не позволяет разделить эти состояния. Предыдущие попытки, связанные с субъективной гипердиагностикой БДР, в основном, были направлены на исследование критерия клинической значимости/снижения, чтобы поднять диагностический порог БДР (51). Такая стратегия оказалась ошибочной как с концептуальной точки зрения, так и неэффективной с эмпирической (34-36,52-55).

Тем не менее, использование частоты обострений в качестве дифференцирующего критерия также имеет ряд ограничений. Строго говоря, рекуррентность не является ни необходимым, ни достаточным условием для диагностики расстройства. В частности, в нем нет необходимости, так как встречаются истинные депрессивные расстройства, протекающие с единственным эпизодом, при которых не наблюдается склонности к фазному течению (20). А условие достаточности неприменимо, так как само понятие «рекуррентность» неоднозначно. С одной стороны, оно может отражать появление некой заложенной в организме дисфункции, указывая, тем самым, на наличие расстройства, а, с другой, может указывать, например, на повторение ранее возникавших нормальных реакций в связи с действием хронического стресса или появления нового стрессового воздействия (например, утрата супруга может привести к финансовым проблемам, которые, в свою очередь, могут привести к потере жилья; при этом каждый новый стрессор вызывает дистресс). Учитывая эти факты, будущие исследования только выиграют от того, что при интерпретации «рекуррентности» будут учитывать нюансы и контекст.

Еще одним ограничением является то, что особенности дизайна исследования ЕСА не позволяли разграничить реактивно спровоцированные и аутохтонные «эндогенные» депрессии. Таким образом, критерий «неосложненного» характера депрессии применялся без учета контекста. Тем не менее, в более ранних исследованиях было показано, что применение критериев DSM для БДР в популяционных исследованиях

позволит выделить случаи депрессий, связанных со стрессом. К примеру, в исследовании National Comorbidity Survey только 5% лиц с БДР не сообщалось о наличии каких-либо провоцирующих факторов, связанных с их депрессивными переживаниями (38). Кроме того, как показали другие исследования, эндогенные депрессии почти никогда не бывают «неосложненными». Таким образом, этот пробел в данных исследования ЕСА, скорее всего, не мог существенно повлиять на результаты нашего анализа.

Таким образом, наши результаты, полученные с использованием критерия повышенной частоты обострений в качестве прогностического признака для выявления расстройства, свидетельствуют о том, что удаление неосложненных депрессий могло бы повысить валидность диагноза БДР. Результаты также подтверждают тот факт, что менее тяжелые формы БДР (с небольшим количеством симптомов и протекающие без меланхолических черт) имеют меньшую склонность к рекуррентному течению, чем прочие формы БДР, что требует дальнейшего изучения с позиций определения адекватного порога, позволяющего различать клиническое БДР от нормальной печали.

Неосложненные БДР проявляются только симптомами, которые характерны для нормального дистресса, они транзиторны, и в нашей выборке из исследования ЕСА они не сопровождались большей частотой обострений, чем это наблюдается в общей популяции. Если эти результаты будут реплицированы, то не окажется каких-либо эмпирических доказательств в пользу отделения неосложненных БДР от выраженной нормальной печали. В этой ситуации необходимо будет рассматривать вопрос об удалении неосложненных эпизодов как отдельного подтипа из диагноза БДР. А отдельные случаи, которые, несмотря на формальное соответствие критериям неосложненных депрессий, по-видимому, представляют собой патологические состояния, относились бы к диагностической рубрике расстройств настроения без дальнейших указаний. Наряду с этим, в связи с выраженными различиями между неосложненными и прочими БДР в отношении прогноза, в рекомендациях по терапии должна быть подчеркнута необходимость поэтапного подхода.

Список литературы

1. Clayton P, Desmarais L, Winokur G. A study of normal bereavement. *Am J Psychiatry* 1968;125:168-78.
2. Regier DA, Kaelber CT, Rae DS et al. Limitations of diagnostic criteria and assessment instruments for mental disorders: implications for research and policy. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:109-15.
3. Kendler KS, Munoz RA, Murphy G. The development of the Feighner criteria: a historical perspective. *Am J Psychiatry* 2010;167:134-42.
4. Kendler KS, Gardner CO. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry* 1998;155:172-7.
5. Kessler RC, Zhao SY, Blazer DG et al. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 1997;45:19-30.
6. Klein DF, Thase M. Medication versus psychotherapy for depression: progress notes. *Am Soc Clin Psychopharmacol* 1997;8:41-7.
7. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:93-9.
8. Eaton WW, Neufeld K, Chen LS et al. A comparison of self-report and clinical diagnostic interviews for depression: Diagnostic Interview Schedule and Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry*

- 2000;57:217-22.
9. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010;40:899-909.
10. Tyrer P. Are general practitioners really unable to diagnose depression? *Lancet* 2009;374:589-90.
11. Fink M, Taylor MA. Resurrecting melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(Suppl. 433):14-20.
12. Goldberg D. The heterogeneity of "major depression". *World Psychiatry* 2011;10:226-8.
13. Maj M. When does depression become a mental disorder? *Br J Psychiatry* 2011;199:85-6.
14. Maj M. Refining the diagnostic criteria for major depression on the basis of empirical evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:317.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
16. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* 2007;27:959-85.
17. Colman I, Naicker K, Zeng Y et al. Predictors of long-term prognosis of depression. *Can Med Assoc J* 2011;183:1969-76.
18. Coryell W, Endicott J, Keller MB. Predictors of relapse into major depressive disorder in a nonclinical population. *Am J Psychiatry* 1991;148:1353-8.
19. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:694-700.
20. Monroe SM, Harkness KL. Recurrence in major depression: a conceptual analysis. *Psychol Rev* 2011;118:655-74.
21. Mueller TI, Leon AC, Keller MB et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156:1000-6.
22. Zisook S, Shear K, Kendler KS. Validity of the bereavement exclusion criterion for the diagnosis of major depressive disorder. *World Psychiatry* 2007;6:102-7.
23. Mojtabai R. Bereavement-related depressive episodes: characteristics, 3-year course, and implications for DSM-5. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:920-8.
24. Greden JF. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 22):5-9.
25. Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 15):13-7.
26. Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:229-33.
27. Bockting CLH, ten Doesschate MC, Spijker J et al. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom* 2008;77:17-26.
28. Clarke GN, Rohde P, Lewinsohn PM. Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression: efficacy of acute group treatment and booster sessions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:272-9.
29. Geddes JR, Carney SM, Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
30. Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
31. Wakefield JC, Schmitz MF. Recurrence of depression after bereavement-related depression: evidence for the validity of DSM-IV bereavement exclusion from the Epidemiologic Catchment Area Study. *J Nerv Ment Dis* 2012;200:480-5.
32. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America*. New York: Free Press, 1991.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical

- manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
34. Spitzer RL, Wakefield JC. DSM-IV diagnostic criterion for clinical significance: does it help solve the false positives problem? *Am J Psychiatry* 1999;156:1856-64.
 35. Wakefield JC, Schmitz MF, Baer JC. Does the DSM-IV clinical significance criterion for major depression reduce false positives? Evidence from the NCS-R. *Am J Psychiatry* 2010;167:298-304.
 36. Zimmerman M, Chelminski I, Young D. On the threshold of disorder: a study of the impact of the DSM-IV clinical significance criterion on diagnosing depressive and anxiety disorders in clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1400-5.
 37. Barkow K, Maier W, Ustun B et al. Risk factors for depression at 12-month follow-up in adult primary health care patients with major depression: an international prospective study. *J Affect Disord* 2003;76:157-69.
 38. Maj M. Bereavement related depression in the DSM-5 and ICD-World *Psychiatry* 2012;11:1-2.
 39. Wakefield JC, First MB. Validity of the bereavement exclusion to major depression: does the empirical evidence support the proposal to eliminate the exclusion in DSM-5? *World Psychiatry* 2012;11:11-5.
 40. Wakefield JC, Schmitz MF, First MB et al. Should the bereavement exclusion for major depression be extended to other losses? Evidence from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:433-40.
 41. Chouinard G, Chouinard VA, Corruble E. Beyond DSM-IV bereavement exclusion criterion E for major depressive disorder. *Psychother Psychosom* 2011;80:4-9.
 42. Parker G. Classifying clinical depression: an operational proposal. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:314-6.
 43. Broadhead WE, Blazer DG, George LK et al. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA* 1990;264:2524-8.
 44. Elkin I, Shea T, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
 45. Shorter E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:5-13.
 46. Wakefield JC, Schmitz MF, Baer JC. Did narrowing the major depression bereavement exclusion from DSM-III-R to DSM-IV increase validity? Evidence from the National Comorbidity Survey. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:66-73.
 47. Wakefield JC, Schmitz MF, Baer JC. Relation between duration and severity in bereavement-related depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:487-94.
 48. Stata Corporation. Stata statistical software, Release 12 (Version 12). Texas: Stata Corporation, 2011.
 49. Kendler KS, Myers J, Zisook S. Does bereavement-related major depression differ from major depression associated with other stressful life events? *Am J Psychiatry* 2008;165:1449-55.
 50. Zisook S, Kendler KS. Is bereavement-related depression different than nonbereavement-related depression? *Psychol Med* 2007;37:779-94.
 51. Narrow WE, Rae DS, Robins LN et al. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 survey's estimates. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:115-23.
 52. Beals J, Novins DK, Spicer P et al. Challenges in operationalizing the DSM-IV clinical significance criterion. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1197-207.
 53. Ustun B, Kennedy C. What is "functional impairment"? Disentangling disability from clinical significance. *World Psychiatry* 2009;8:82-5.
 54. Wakefield JC. Disability and diagnosis: should role impairment be eliminated from DSM/ICD diagnostic criteria? *World Psychiatry* 2009;8:87-8.
 55. Wakefield JC, Spitzer RL. Lowered estimates— but of what? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:129-30.