

Сиволап Ю.П., Дамулин И.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Синдром Вернике–Корсакова

Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз представляют острую и хроническую стадии синдрома Вернике–Корсакова – нейродегенеративного процесса, вызванного дефицитом тиамина и преимущественно развивающегося у лиц с тяжелыми формами злоупотребления алкоголем. В соответствии с классическими описаниями, энцефалопатия Вернике проявляется тетрадой следующих основных симптомов: офтальмоплегия, нистагм, атаксия, помрачение сознания.

Серьезную проблему представляет преобладание стертых форм энцефалопатии Вернике, затрудняющее ее своевременное распознавание и назначение лечения. В отсутствие терапии энцефалопатия Вернике характеризуется высоким риском летального исхода и перехода острых обратимых расстройств в хроническую стадию с необратимыми структурными изменениями мозговых структур, связанных с возникновением и консолидацией памяти.

Основным проявлением корсаковского психоза служит отсутствие или значительное снижение возможности запоминания новой информации при относительной сохранности других психических функций.

Эффективная помощь пациентам с энцефалопатией Вернике и предупреждение развития корсаковского психоза требует своевременного парентерального введения высоких доз тиамина. В лечении полиневропатии, сопутствующей синдрому Вернике–Корсакова, наряду с тиамином используется альфа-липоевая кислота.

Считается, что в отсутствие лечения свыше 80% случаев энцефалопатии Вернике завершаются развитием корсаковского психоза, а примерно 15–20% случаев оканчиваются смертью.

Приблизительно в 20% случаев корсаковского психоза наступает полное выздоровление, в 25% наблюдений со временем может отмечаться значительное восстановление когнитивных функций.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем; энцефалопатия Вернике; корсаковский психоз; синдром Вернике–Корсакова; тиамин; альфа-липоевая кислота.

Контакты: Юрий Петрович Сиволап; yura-sivolap@yandex.ru

Для ссылки: Сиволап ЮП, Дамулин ИВ. Синдром Вернике–Корсакова. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):76–80.

Wernicke–Korsakoff syndrome

Sivolap Yu.P., Damulin I.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis are the acute and chronic phases of Wernicke–Korsakov syndrome, a neurodegenerative process that is caused by thiamine deficiency and predominantly develops in persons with severe alcohol problems. In accordance with classical descriptions, Wernicke's encephalopathy is manifested by a triad of the following major symptoms: ophthalmoplegia (or nystagmus), ataxia, and clouding of consciousness. The predominance of the subtle forms of Wernicke's encephalopathy, which hinders its timely recognition and treatment, presents a serious problem. When left untreated, Wernicke's encephalopathy is characterized by a high risk for a fatal outcome and transition from acute reversible disorders to chronic irreversible cerebral structural changes associated with the occurrence of memory consolidation.

The main manifestation of Korsakoff's syndrome is the absence of or significant reduction in the ability to store new information with the relative preservation of other psychic functions.

Effective care for patients with Wernicke's encephalopathy and prevention of Korsakoff's psychosis require that high-dose thiamine should be administered parenterally in good time. Alpha-lipoic acid along with thiamine is used in the treatment of polyneuropathy accompanied by Wernicke–Korsakoff syndrome.

Untreated Wernicke's encephalopathy is considered to lead to Korsakoff's psychosis in above 80% of cases and to death in almost 15–20%.

There is complete recovery from Korsakoff's psychosis in approximately 20% of cases; with the lapse of time there may be a significant recovery of cognitive functions in 25% of cases.

Key words: alcohol abuse; Wernicke's encephalopathy; Korsakoff's psychosis; Wernicke–Korsakoff syndrome; thiamine; alpha-lipoic acid.

Contact: Yuri Petrovich Sivolap; yura-sivolap@yandex.ru

For reference: Sivolap YuP, Damulin IV. Wernicke–Korsakoff syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):76–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-76-80>

Злоупотребление алкоголем относится к числу ведущих причин ухудшения здоровья и уменьшения продолжительности жизни.

К числу опасных последствий злоупотребления алкоголем в сочетании с недоеданием относятся энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз, представляющие собой острую и хроническую стадии единого нейродегенеративного процесса — синдрома Вернике—Корсакова [1].

Концепция синдрома Вернике—Корсакова была сформулирована М. Victor и соавт. в 1971 г. [2] на основе этиологического и морфологического единства энцефалопатии Вернике и корсаковского психоза, их клинической общности и динамической связи между ними (при том что оба заболевания могут развиваться как отдельные состояния), и с тех пор данный термин широко используется в научной литературе и авторитетных монографиях и руководствах [3–5].

Энцефалопатия Вернике

Острое мозговое расстройство, характеризующееся тяжелыми церебральными и психическими нарушениями и высокой летальностью, было описано К. Вернике (C. Wernicke) в 1881 г. под названием polyoencephalitis haemorrhagica superior acuta — острого верхнего геморрагического полиоэнцефалита.

В соответствии с классическими описаниями, энцефалопатия Вернике проявляется тетрадой следующих основных симптомов:

- офтальмоплегия,
- нистагм,
- атаксия,
- помрачение сознания.

Возможные дополнительные офтальмологические симптомы болезни — отек дисков зрительных нервов и кровоизлияния в сетчатку.

Клинические проявления энцефалопатии Вернике включают также снижение температуры тела, тахикардию в покое, выраженную слабость.

Утяжеление состояния наряду с помрачением сознания (обычно по аментивному типу) может проявляться его угнетением с оглушением или комой.

Болезнь обычно развивается при общем истощении со снижением массы тела и другими алиментарными нарушениями и сопровождается периферической полиневропатией.

Клинические проявления энцефалопатии Вернике часто носят неочевидный характер, что существенно затрудняет ее своевременную диагностику и, следовательно, препятствует предоставлению необходимой лечебной помощи пациентам. Указанная выше классическая тетрада симптомов определяется не более чем в каждом десятом случае, поэтому болезнь часто (по некоторым данным, в 80% случаев) остается нераспознанной, зачастую будучи выявлена лишь в процессе аутопсии либо, в значительно более редких случаях, в качестве случайной находки при нейровизуализационном исследовании [6, 7].

Этиология и патогенез. Главной причиной развития нейродегенеративных изменений, лежащих в основе энцефалопатии Вернике, служит дефицит тиамина (витамина В1), связанный с недоеданием, недостаточным поступлением тиамина (как и других витаминов) с пищей, снижением его усвоения и, наконец, затруднением превращения тиамина в тиаминпирофосфат (ТПФ), выполняющий роль ак-

тивной части так называемых ТПФ-зависимых ферментов (альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы), катализирующих биохимические реакции, направленные на поддержание нормального метаболизма нервной ткани.

Нехватка тиамина, наряду со злоупотреблением алкоголем, нарушающим преодоление витамином гематоэнцефалического барьера и его клеточный транспорт, приводит к его недостаточному содержанию в ткани мозга и снижению активности ТПФ-зависимых ферментов, что влечет за собой развитие локального лактат-ацидоза, нарушение функций митохондрий, угнетение процессов тканевого дыхания, снижение энергетического потенциала нейронов и клеток нейроглии.

Субоптимальное функционирование нейронов и других клеток организма, связанное с нехваткой тиамина и нейротоксическими эффектами алкоголя, развивается задолго до появления симптомов энцефалопатии Вернике. Относительный дефицит тиамина инициирует серию накапливающихся патологических изменений, препятствующих внутриклеточной доставке и утилизации вещества в условиях резко возрастающих требований [8].

При участии ТПФ-зависимых ферментов осуществляется метаболизм углеводов, и поэтому чрезмерное поступление последних в организм индивидов со скрытым дефицитом тиамина способно привести к провокации энцефалопатии Вернике с быстрым развитием ее основных клинических проявлений. Подобная провокация может иметь ятрогенный характер, когда, к примеру, пациентам с нехваткой тиамина с целью детоксикации вводятся растворы глюкозы.

Патоморфология. Патоморфологическую основу болезни составляют дегенеративные изменения околожелудочкового и околосерозного серого вещества с вовлечением медиодорсальных ядер зрительного бугра, гипоталамуса, мамиллярных тел и покрывки среднего мозга с вторичным глиозом, кровоизлияниями и гибелью нейронов.

Корсаковский психоз

Основным проявлением корсаковского психоза служит отсутствие или значительное снижение возможности запоминания новой информации (при относительной сохранности других психических функций, отличающей данное расстройство от алкогольной деменции). Антероградная амнезия нередко сочетается с ретроградной амнезией той или иной степени протяженности охвата прошлых событий.

Так называемая рабочая память (например, способность к определению последовательности порядковых числительных), равно как процедурная и «эмоциональная» память, у больных с корсаковским психозом обычно сохранена [4].

Сравнительно нечастым проявлением нарушений памяти хронических случаев корсаковского психоза служат конфабуляции [9], компенсаторная роль которых заключается в восполнении пробелов памяти событиями, не происходившими в действительности.

Этиология и патогенез корсаковского психоза аналогичны таковым при энцефалопатии Вернике. Определенное различие заключается в степени обратимости наступающих изменений: если при энцефалопатии Вернике они часто носят характер биохимических сдвигов, допускающих обратное развитие при своевременном начале рациональной те-

рапии, то при корсаковском психозе наступают необратимые структурные повреждения.

Подобно этиологии и патогенезу, **патоморфология** корсаковского психоза идентична нейроморфологическим изменениям при энцефалопатии Вернике, что служит одним из подтверждений единства этих состояний.

Предполагаемые механизмы амнестических расстройств у больных с корсаковским психозом связаны с критическим нарушением проводимости мамиллярно-таламических путей, имеющей решающее значение в формировании и консолидации памяти, и, видимо, поэтому ключевую роль в развитии клинических симптомов болезни играет повреждение мамиллярных тел и ядер зрительного бугра.

Частым спутником церебральной и психической дисфункции у пациентов с корсаковским психозом является полиневропатия, которая в ряде случаев приводит к развитию нижнего вялого парапареза или даже параплегии. Примечательно, что в классических описаниях состояний, которые с 1897 г. во всем мире обозначаются термином «корсаковский психоз» («корсаковский синдром»), С.С. Корсаков использовал такие понятия, как «множественный неврит» и «алкогольный паралич», имея в виду именно сочетание множественного поражения ЦНС и тяжелого поражения периферических нервов [10].

Заслуживает внимания чрезвычайно интересное наблюдение С.С. Корсаковым сочетания крайней степени фиксационной амнезии и тяжелого поражения нервов нижних конечностей с выраженным болевым синдромом.

«От одного больного приходилось слышать почти постоянно следующее: „Я залежался сегодня — только вот сию минуту ноги как-то свело — как только они разойдутся, я и встану“. У него была длительная контрактура в коленях, но он, не помня о ее существовании, считал, что это только дело данной минуты. Этот же больной категорически утверждал, что у него никаких болей в ногах нет, а между тем у него были очень сильные стреляющие боли: когда стрельнет, он закричит, а потом сейчас же на вопрос ответит, что у него решительно никаких болей нет... Этот же больной, читая газету, мог десять раз подряд прочесть одну и ту же строчку как нечто совершенно новое; бывало так, что случайно глаза его остановятся на чем-нибудь интересном, и он прочтет эту строчку вслух своей матери и рассмеется; но в это время он, конечно, на несколько секунд оторвет глаза от того места, которое он читал, а потом, когда глаза его опять нападут на это место, хотя бы сейчас же, он опять с теми же словами: „послушай, мама“ — читает это место, и таким образом может повторяться много раз...» [10].

Синдром Вернике–Корсакова неалкогольного происхождения

Описаны многочисленные случаи энцефалопатии Вернике и корсаковского психоза, не связанные с употреблением алкоголя. Основной причиной таких случаев служит снижение поступления в организм и утилизации тиамин. Круг заболеваний, приводящих к нехватке тиамин, включает тяжелую рвоту беременных, заболевания желудочно-кишечного тракта и хирургические (в том числе бариатрические) операции на желудке и кишечнике, а также нервную анорексию и метаболические нарушения вследствие изнуряющих диет.

В очень редких случаях болезнь развивается вследствие травмы мозга, внутривенного наркоза при хирургиче-

ских операциях, энцефалита с поражением базальных ядер и височных долей, а также отравления угарным газом [4].

Диагностика

Поскольку классические проявления энцефалопатии Вернике встречаются не больше чем у каждого десятого пациента, основным средством верифицированной диагностики служит нейровизуализация, позволяющая выявить главный морфологический симптом болезни — некроз мамиллярных тел.

Преобладание бессимптомных форм болезни требует высокой настороженности в оценке потенциального риска развития энцефалопатии Вернике у индивидов с массивным злоупотреблением алкоголем в сочетании с нарушениями питания и дефицитом массы тела, позволяющими предполагать наличие поливитаминовой недостаточности, и в первую очередь — нехватки тиамин.

Предупреждение и лечение

В основе проблемы лечения энцефалопатии Вернике лежит драматический парадокс: ее достаточно легко предотвратить или вылечить, особенно в начале развития, но существенная трудность заключается в том, что из-за скудости клинических проявлений болезнь часто бывает нелегко распознать и тем более заподозрить возможность ее развития.

Неотложная — с началом в течение 48–72 ч после появления первых симптомов — и адекватная заместительная терапия тиамин позволяет избежать смертельного исхода энцефалопатии Вернике и ее перехода в корсаковский психоз, при котором мозговое повреждение часто принимает необратимый характер [11, 12].

A.D. Thomson и соавт. [8] в статье с красноречивым подзаголовком «Out of sight, out of mind?» («С глаз долой, из сердца вон?») — аллюзией на трудности выявления энцефалопатии Вернике — обосновывают необходимость внутривенного введения тиамин в дозе ≥ 1000 мг в первые сутки терапии. Авторы подчеркивают, что при пероральном приеме тиамин пациентами с энцефалопатией Вернике у организма отсутствуют возможности создания высокой концентрации вещества в крови, позволяющей обеспечить преодоление им гематоэнцефалического барьера и поступления в мозговую ткань в достаточном количестве.

N. Latt и G. Dore [12], констатируя отсутствие консенсуса экспертов об оптимальной суточной дозе тиамин, предпочтительном пути и необходимой частоте введения и рациональной продолжительности его применения (при всеобщем понимании необходимости его использования при синдроме Вернике–Корсакова), предлагают следующую схему терапии для госпитализированных больных, основанную на усредненных рекомендациях разных авторов.

1. Лечение пациентов с несомненным диагнозом энцефалопатии Вернике или синдрома Вернике–Корсакова: в зависимости от степени физического истощения, внутривенно не менее 200–500 мг тиамин 3 раза в сутки в течение 5–7 дней, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 100–200 мг 3 раза в сутки в течение 1–2 нед и в дальнейшем — 100 мг в сутки внутрь однократно.

2. Предупредительные меры при подозрении на скрытую энцефалопатию Вернике или синдром Вернике–Корсакова либо при угрозе их развития: внутривенно (предпочтительно) или внутримышечно не менее 100–200 мг тиамин

3 раза в сутки в течение 3–5 дней, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 1–2 нед и в дальнейшем – 100 мг в сутки однократно.

М. Nilsson и С. Sonne [6] на основе анализа многочисленных данных приходят к выводу, что все без исключения пациенты с историей злоупотребления алкоголем нуждаются в продолжительном внутривенном введении высоких доз тиамина; при этом авторы делают оговорку, что окончательное подтверждение правомерности данного утверждения требует проведения дополнительных исследований.

Важным средством профилактики синдрома Вернике–Корсакова при алкоголизме является ограничение поступления углеводов в организм, поскольку их метаболизм требует повышенного расхода тиамина. По мнению авторов данной статьи, следует считать правилом отказ от введения большим алкоголизмом растворов углеводов как рискованного и, более того, клинически неоправданного лечебного пособия, поскольку данный вид терапевтического вмешательства не обладает доказанной клинической эффективностью.

Лучшим видом лечения корсаковского психоза А.Д. Thomson и соавт. [8] считают своевременное распознавание энцефалопатии Вернике с безотлагательным рациональным вмешательством и предупреждением трансформации обратимых расстройств в необратимые.

Рекомендуемая продолжительность введения тиамин при энцефалопатии Вернике составляет 2–3 мес, а при корсаковском психозе она достигает 2 лет [4, 13].

Лечение полиневропатии, характерного спутника синдрома Вернике–Корсакова и особенно тяжелых форм корсаковского психоза, также предполагает назначение тиамин.

Наряду с тиамин препаратом, улучшающим состояние и функции периферических нервов, служит альфа-липоевая кислота (АЛК; син. тиоктовая кислота).

АЛК по биохимической активности близка к витаминной группе В. К числу ее биологических эффектов относятся взаимодействие с ТПФ-зависимыми ферментами, в том числе пируватдегидрогеназой, катализирующей биохимические реакции в центральных и периферических нервных образованиях.

АЛК проявляет свойства антиоксиданта, подавляя окислительные реакции в митохондриях, предупреждая их повреждение и предотвращая угнетение энергетических процессов. Кроме того, вещество взаимодействует с аскорбиновой кислотой и витамином Е, стимулируя способность последних к обезвреживанию свободных радикалов.

Основным показанием к применению АЛК служит диабетическая и алкогольная полиневропатия.

Е.А. Ковражкина и соавт. [14] сообщают о высокой эффективности берлитиона (препарата АЛК) в суточной дозе 300 мг в лечении алкогольной полиневропатии; исследование с участием 56 пациентов (15 женщин и 41 мужчина, средний возраст 42,9 года) показало быструю редукцию субъективных и объективных симптомов поражения периферических нервов.

Отмечено дополнительное свойство АЛК предупреждать развитие и смягчать проявления стеатогепатита [15], что также имеет значение для практики лечения пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Примечательно, что АЛК уменьшает активацию нейронов «системы награды» (reward system), высвобождающих дофамин в ответ на этаноловые стимулы, что приводит к подавлению подкрепляющего действия алкоголя [16]. В эксперименте продемонстрировано подавление прайминг-эффекта¹ алкоголя и уменьшение его потребления лабораторными животными под действием АЛК [17]. Отмеченные эффекты позволяют не только рассматривать АЛК в качестве препарата, оказывающего влияние на метаболические процессы в нервной ткани, но и предполагать возможность его потенциального использования в качестве одного из дополнительных средств противополиневропатии.

При лечении пациентов с энцефалопатией Вернике необходимо избегать обезвоживания и дефицита электролитов (ионов калия и магния). Коррекция водно-электролитного баланса осуществляется с помощью инфузии плазмозамещающих растворов.

Течение и прогноз

Считается, что в отсутствие лечения свыше 80% случаев энцефалопатии Вернике завершаются развитием корсаковского психоза, а приблизительно 15–20% случаев оканчиваются смертельным исходом [4, 12].

Вероятность трансформации энцефалопатии Вернике коррелирует с тяжестью дефицита тиамин.

Своевременное начало заместительной терапии тиамин (в достаточном количестве и при использовании оптимальных путей введения) приводит к редукции симптомов энцефалопатии Вернике и позволяет предотвратить развитие корсаковского психоза.

Приблизительно в 20% случаев корсаковского психоза наступает полное выздоровление, в 25% наблюдений со временем может отмечаться значительное восстановление когнитивных функций, тогда как состояние остальных пациентов остается практически без изменений [4].

¹Термин «прайминг-эффект» (priming-effect) имеет разные значения; в данном случае он означает увеличение потребления алкоголя под действием его первой дозы, что в определенной мере отражает зависимость от алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brust JC. Acute withdrawal: diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:123–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00008-2>.
2. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke–Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*. 1971;7:1–206.
3. Cowen P, Harrison P, Burns T. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. 818 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199605613.001.0001>.
4. Semple D, Smyth R. Oxford Handbook of Psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2013. 1057 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199693887.001.0001>
5. Tyrer P, Silk KR. Effective treatment in psychiatry. New York: Cambridge University Press; 2011. 563 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511993503>.
6. Nilsson M, Sonne C. Diagnostics and treatment of Wernicke–Korsakoff syndrome patients with an alcohol abuse. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(14):942–4.

7. Thorarinnsson BL, Olafsson E, Kjartansson O, Blöndal H. Wernicke's encephalopathy in chronic alcoholics. *Laeknabladid*. 2011;97(1):21–9.
8. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? *Neuropsychol Rev*. 2012;22(2):81–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-012-9196-z>.
9. Kopelman MD. What does a comparison of the alcoholic Korsakoff syndrome and thalamic infarction tell us about thalamic amnesia? *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Sep 12. pii;S0149–7634(14):00212–17. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.014. [Epub ahead of print] Review.
10. Корсаков СС. Полиневритический психоз. Psychosis polineuritica. В кн.: Избранные произведения. Москва: Медгиз; 1954. С. 422–5. [Korsakov SS. Psychosis polineuritica. In: *Izbrannye proizvedeniya* [Chosen works]. Moscow: Medgiz; 1954. P. 422–5.]
11. Cook CC, Thomson AD. B-complex vitamins in the prophylaxis and treatment of Wernicke–Korsakoff syndrome. *Br J Hosp Med*. 1997;57(9):461–5.
12. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *J Intern Med*. 2014;44(9):911–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12522>.
13. Meier S, Daepfen JB. Prevalence, prophylaxis and treatment of Wernicke encephalopathy. Thiamine, how much and how do we give it? *Rev Med Suisse*. 2005;1(26):1740–4.
14. Ковражкина ЕА, Айриян НЮ, Серкин ГВ и др. Возможности и перспективы применения берлитиона для лечения алкогольной полиневропатии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2004;104(2):33–7. [Kovrazhkina EA, Airiyan NYu, Serkin GV, et al. Opportunities and prospects of application of a berlition for treatment of an alcoholic polyneuropathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(2):33–7. (In Russ.)]
15. Min AK, Kim MK, Kim HS, et al. Alpha-lipoic acid attenuates methionine choline deficient diet-induced steatohepatitis in C57BL/6 mice. *Life Sci*. 2012;90(5–6):200–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2011.11.012>.
16. Melis M, Carboni E, Caboni P, Acquas E. Key role of salsolinol in ethanol actions on dopamine neuronal activity of the posterior ventral tegmental area. *Addict Biol*. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/adb.12097>.
17. Peana AT, Muggironi G, Fois G, Diana M. Alpha-lipoic acid reduces ethanol self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(11):1816–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/acer.12169>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.