

## SUBSTANȚE VASOACTIVE ÎN SERUL BOLNAVILOR SUFERIND DE BOLI INFECȚIOASE

L. Kelemen, Magda Mózes, Iulia B. Szabó, Magda B. László

În unele boli infecțioase tensiunea arterială a bolnavilor se poate modifica în sensul creșterii, în altele în sensul scăderii. Astfel în scarlatină, (2, 18, 24, 34, 43, 39, 10, 27), în difterie (29, 37, 60), în tifosul abdominal (55, 2), în gripă (2), în leptospiroză (2), în varicelă (2), în encefalită (15, 26, 36), în meningită (59), în poliomielită (13, 53, 45, 61), în hepatită (2), în dizenterie (7), autorii au observat creșterea tensiunii arteriale în diferitele stadii ale bolii. În hepatite cei mai mulți autori observă că hipertensiunea preexistentă sau chiar cea normală scade (48, 58, 40, 33, 17) și poate atinge valoarea colapsului (14). Unii autori descriu fenomenul la cirofici (23), alții nici la aceștia nu o găsesc consecvent scăzută (38).

### Material și metodă

1. Modificarea tensiunii arteriale la 3484 de bolnavi de scarlatină și 143 bolnavi de hepatită acută virotică, am analizat-o anterior (27, 28, 42) În lucrarea de față redăm pe scurt rezultatele precum și pe cele obținute la 20 bolnavi de rujeolă.

2. Pentru elucidarea mecanismului modificărilor tensionale am cercetat efectul serului a 23 persoane sănătoase o dată, de 98 ori la 76 bolnavi de scarlatină și de 24 de ori la 20 de bolnavi de rujeolă, respectiv de 213 ori la 83 bolnavi hepatici, asupra coarnelor uterine la cobai femele.

Pentru testare am folosit coarnele uterine ale cobaițelor virgine în anestr. Ele au fost recoltate proapăt și păstrate în soluție Tyrode la temperatura camerei timp de 30 de minute, apoi au fost suspendate în vase Magnus de 20 cc. După introducerea vaselor în baie marină de 37°C am folosit numai coarnele care nu prezentau timp de aproximativ 15 minute contracții spontane. Am determinat mărirea contracției provocate de oxiton 10<sup>-5</sup> în doză de o picătură, efect pe care l-am înregistrat pe kimoğraf. După spălarea repetată a preparatului cu soluție Tyrode și după relaxarea cornului am administrat cite 1 cc de ser provenit de la sănătoși sau bolnavi, urmărindu-i efectul în timp de aproximativ 10 minute. În general am folosit același corn pentru 8—10 determinări. Con tracția provocată de ser am referit-o la cea provocată de oxiton și am exprimat astfel în procente efectul serului față de cel al oxitonului. Serul recoltat pe nemincate, l-am testat în însăși ziua prelevării. În unele cazuri am efectuat mai multe testări (2—8) la același bolnav.

### Modificarea tensiunii arteriale

1. La bolnavii de scarlatină dintre 3484 bolnavi, cu vârsta de peste 5 ani, observați în perioada de la 1. I. 1946 pînă la 31. XII. 1985 am observat în 243 cazuri, adică în 6,97% hipertensiune, dar n-am găsit nici un simptom clinic sau de laborator care ar fi pledat pentru apariția ei pe fondul uneia din cauzele cunoscute ale hipertensiunii secundare. Creșterea cea mai pronunțată s-a observat la grupa de vîrstă de 5—15 ani, atîngînd valoarea de 41,61/26,15 mmHg. Frecvența maximă am remarcat-o la grupa de 16—20 ani, în proporție de 13,12%, ceea ce denotă că modificarea valorilor s-a manifestat preponderent în perioada pubertății sau imediat după aceasta. O frecvență apropiată de cea menționată am înțîlnit-o și la vîrsta de 5—7 ani. Hipertensiunea a apărut în toate fazele bolii, preponderent în prima și a doua fază evolutivă, în unele cazuri persistînd pînă la controlul efectuat după 2 ani. În apariția hipertensiunii nu s-a observat nici o diferență între bolnavii tratați și netratați cu penicilină.

Privind hipertensiunile din bolile infecțioase *Păunescu-Podeanu* (47) subliniază, că ele sînt vasopatice, capilare, obișnuit afectează aparatul nervos al vasului cu interocptorii lui, tulburîndu-i activitatea reflexă, dar poate afecta și celele endotelioparietale, producînd o fragilizare a vasului. *Glanzmann* (18) și *Hoer* (24) consideră, că hipertensiunea de la debutul scarlatinei se datorește simpaticotoniei. Alții (34, 49, 43) observă hipertonie în săptămîna a 2—4-a a bolii, cu început brusc și durată de 1—3 zile și o consideră „hipertonie postinfecțioasă” (2). Această hipertonie e considerată de *Höring* (25) ca o consecință a unei reacții antigen-anticorp întîrziată. Hipertensiunile observate de noi au fost de lungă durată, au apărut în fiecare din fazele bolii, de aceea mecanismul de declanșare al lor nu-l putem încadra în nici una din formele menționate. *Bergmann* (5) explică hipertensiunile scarlatinoase prin ridicarea la un prag mai înalt al reglării tensiunii.

2. La bolnavii de rujeolă evaluarea modificării tensiunii nu s-a putut face cu regularitate din motivul că erau sub 5 ani și nu dispunem de tensiometru special. Nici datele literare consultate nu relatează despre modificările tensionale în această afecțiune.

3. La bolnavii suferind de hepatită vîrotică acută, modificările tensionale constatate le-am cuprins în tabelul nr. 1.

Din tabel reiese că, scăderea tensiunii diastolice este mai pronunțată decît scăderea presiunii sistolice. Totodată frecvența ei este mai mare decît a scăderii presiunii sistolice. Modificarea tensiunii sistolice și diastolice sînt în general paralele, găsind discordanță între ele numai în 16% la grupa bolnavilor de 25—29 ani, în procent de 12,9% la bolnavii de 30—34 ani și în 13,3% la bolnavii în vîrsta de 35—39 ani. Confruntînd modificările tensionale cu

Tabelul nr. 1.

Vîrsta	Modif. tensiunii sistolice				nemodif.	Modif. tensiunii diastolice			
	scăd. în %	nr. în % al boln.	creşt. în %	nr. în % al boln.		scăd. în %	nr. în % al boln.	creşt. în %	nr. în % al boln.
25—29	12,2	74,0	10,0	20,0	6,0	17,9	91,0	23,5	9,0
30—34	12,0	80,3	6,6	16,2	3,5	16,2	86,7	8,5	13,3
35—39	10,6	60,0	6,6	20,0	20,0	15,0	93,3	8,0	6,6
Media	11,6	71,1	7,7	18,7	9,8	16,6	90,2	13,3	9,6

unii parametri ai bolii (bilirubinemie, transaminazemie, modificări ponderale, boli asociate sau complicații, faza bolii) nu am găsit nici o legătură între ele. Privind mecanismul prin care se instalează scăderea presiunii sanguine, faptul, că în cazurile noastre presiunea diastolică a scăzut ceva mai intens și mai frecvent decît cea sistolică, ne face să ne asociem aceluia care constată scăderea rezistenței periferice (52). Rezistența periferică scăzută se datorește unei vasodilații arterioolare, care poate surveni prin: 1. producerea insuficiență sau inactivarea intensă de către ficatul bolnav al unui agent vasoactiv, sau 2. eliberarea din ficatul anoxic al unui principiu vasodilatator. Acestora li se pot asocia alterări locale ale echipamentului enzimatic și mineral al peretelui vascular, care declanșează astfel modificarea reactivității vasculare.

În sensul „teoriei în mozaic“ al lui Page (46), la realizarea unei relații perfuzie-rezistență, respectiv tensiune arterială, concurează factori nervoși, chimici, elasticitatea și calibrul vascular, volumul sanguin și viscozitatea, debitul cardiac și reactivitatea vasculară. Privind rolul substantelor umorale în reglarea tensiunii în bolile infecțioase, în literatură noi nu am găsit date, doar despre rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hepatite. Tocmai de aceea, am ales aceste tipuri de boli infecțioase, în care etiologia este diferită și modificarea tensiunii contrară și am cercetat în continuare efectul serului persoanelor sănătoase și al bolnavilor asupra coarnelor uterine de cobăițe.

#### Rezultatele cercetărilor experimentale

1. La cele 23 persoane sănătoase activitatea serului a fost în medie de 5,4% față de contracția produsă de oxiton.

2. Dintre cei 76 bolnavi de scarlatină 18 seruri au fost inactive, iar 6 (30,4%) au produs contracții în limite normale. La 6 persoane am obținut seruri active și inactive (valoarea medie a contracției fiind de 28,0%). 58 de seruri provenite de la 46 bolnavi (60,5% din total) au avut un efect foarte intens, de 84,2%.

Datele arată că la 60,5% din bolnavii cercetați efectul serului asupra musculaturii netede este mult mai intens decît la persoanele sănătoase. Analizînd foile de observație ale unor bolnavi cu seruri foarte active, observăm că efectul serului asupra coarnelor uterine de cobăițe nu oglindește întotdeauna valoarea tensiunii, dar în unele cazuri efectul intens a oglindit hipertensiune, ca de ex. la bolnavii:

Tabelul nr. 2.

Numele	Vârsta	Tens. norm	Tens. observată	Efectul serului
B. A.	9	95/62	110/65	111,1%
Sz. L.	19	124/80	130/80—150/100	133,3%
Sz. E.	10	95/62	110/65	100,0%

În marea majoritate a cazurilor se pare că serul cu efect mare apare în singele bolnavilor la care există o tendință de hipotensiune. Astfel la 4 persoane din aceeași familie am observat următoarele:

Tabelul nr. 3.

Numele	Vârsta	Tens. norm.	Tens. observată	Efectul serului
P. M.	11	101/62	85/55—100/80	108,3%
P. J.	9	95/62	93/55	116,6%
P. I.	7	91/62	80/50—85/60	8,3%
P. E.	5	91/62	80,60—90/60	41,6%

Se pare că membrii acestei familii suferă de hipotensiune esențială sau reacționează la boală prin hipotensiune, fenomen care poate fi sau nu compensat (de substanța care apare în ser?).

3. La cei 20 bolnavi de rujeolă am efectuat 24 testări. Din totalul serurilor la 8 persoane (40% din total) am obținut seruri inactice, respectiv 2 seruri în limite normale. Din 12 bolnavi, la 2 am obținut seruri negative și pozitive, în rest numai seruri cu efect, valoarea medie atingând cifre de 32,6%.

Deși atât procentul serurilor active, cât și intensitatea efectului lor este mult mai mic, decât în cazul bolnavilor de scarlatină. Nu am putut observa nici o corespondență între activitatea serului și tensiunea bolnavilor. În acele puține cazuri, când presiunea sanguină a putut fi determinată. Activitatea mai mare a serului a apărut mai frecvent în cazuri cu complicații intercurrente.

4. De la 83 bolnavi de hepatită am cercetat în 213 cazuri efectul serului și anume am efectuat câte 1 testare în 31, câte 2 în 16 și 2—8 determinări în 36 de cazuri. Am observat, că serurile nu au avut efect în 44,6% a cazurilor, au fost pozitive doar o singură dată la 46,4% din analize și am găsit 2 valori pozitive numai în 9,7% a cazurilor. Trebuie să subliniem că în această ultimă grupă au aparținut serurile bolnavilor internați pe o perioadă scurtă, deci cu decurs ușor al bolii. La bolnavii cu forma gravă am găsit pe lângă seruri active și cel puțin 2—6 seruri inactice cercetate la interval de câte 1 săptămână. În aceste forme cu decurs grav, serurile au fost pozitive la debutul bolii, ca de ex. bolnava hipertensivă O. R. sau la bolnavul Sz. Gy. la care serul a devenit negativ imediat ce s-a instalat reconvalescența și paralel cu ea a crescut puțin și tensiunea (de la 110—105/70 la 120/95 mmHg). În cazul bolnavului N.F. la debutul bolii serul e activ și tensiunea de 130/75 mmHg, între timp el devine negativ și tensiunea atinge valoarea de 150/80 mmHg, ca la vindecare, după 12 săptămâni, serul să devină din nou pozitiv, fără ca tensiunea să se modifice

Din ce'e de mai sus reiese, că la bolnavii de hepatită vírotică din ser lipsește complet sau se observă doar sporadic o substanță cu efect asupra musculaturii netede. În cazurile în care ea a fost observată, bolnavii sufereau de o formă ușoară a bolii ori erau la debutul sau sfirșitul ei, în formele grave, în perioada de stare nu am observat nici o dată seruri pozitive. Credem pe baza celor de mai sus, că hipertensiunea în hepatite se datorește în majoritatea cazurilor lipsei din serul bolnavilor a unei substanțe umorale cu efect asupra musculaturii netede. Trebuie să notăm însă, că nu am găsit un paralelism între modificarea tensiunii și lipsa sau prezența substanței în ser, decât în cazuri sporadice.

### Discuția rezultatelor

Stabilirea mecanismului prin care survine modificarea tensiunii arteriale în unele îmbolnăviri nu este ușoară, din cauza multor factori care contribuie la aceasta. Nu poate fi neglijat rolul modificării sensibilității centrului vasomotor, al sistemelor aferente (baroreceptori, hipotalamusul, scoarța cerebrală), a osmolarității cu modificarea consecutivă a sintezei hormonului anti-diuretic și al tensiunii. Trebuie să ținem cont și de eventuala modificare a compoziției electrolitice și enzimatice a peretului vascular, cind creșterea potasiului extracelular duce la creșterea reactivității vasculare (30). Nu poate fi neglijat nici rolul substanțelor umorale, ca de pildă al chininelor, al sistemului renin-angiotensin-aldosteron sau al vasopresinei etc., al căror rol în etiologia unor forme de hipertonie este mai mult sau mai puțin acceptată (35, 16, 19, 22, 44).

Privind rezultatele experiențelor noastre se ridică mai multe probleme: 1. care pot fi substanțele implicate în modificarea tensiunii sanguine și 2. dacă în bolile emintite contractia a fost produsă de una și aceeași sau de diferite substanțe (sau de lipsa lor).

În cursul cercetărilor noi nu am putut determina structura chimică a substanței în cauză. Am fost nevoiți să ne mărginim la testări biologice, dar acestea nu sînt nici precise și nici specifice. Efectul substanțelor vasoactive a fost cercetat pe segmente de artere sau vene (8, 41) sau pe uterul, ileonul, colonul, etc. provenite de la diferite specii de animale (4, 31, 51), dar metodă pentru testarea exclusivă a unei substanțe nu am găsit. Coarnele uterine ale cobaițelor nu reacționează la chinine și angiotensină, se relaxează sub efectul adrenalinei, dar se contractă la histamină, acetilcolină, vasopresină și ergotamină (32).

Din datele noastre reiese, că substanța cu efect asupra musculaturii netede a coarnelor uterine de cobaițe nu poate fi considerată ca factor determinant în etiologia modificării tensionale la bolnavii de scarlatină sau hepatită epidemică, căci nu am putut observa o relație directă între activitatea serului și tensiunea arterială a bolnavilor.

În rujeolă creșterea cantitativă a substanței cu efect asupra musculaturii netede este determinată mai ales de complicații și poate fi astfel mai degrabă expresia unei suprasolicități decât a unuia din factorii de reglare ai tensiunii din procesul rujeolic.

Anterior am constatat că lichidul cefalo-rahidian al bolnavilor de scarlatină cu hipertensiune, administrat între-cisternal la ciini produce creșterea tensiunii arteriale (28). Anderson (1) a observat în legătură cu serotonina că injectată în ventriculul al 3-lea poate declanșa vasodilatație și scăderea temperaturii corporale a animalelor de experiență. Pe baza acestora am presupus, că hipertensiunea în scarlatină este de origine nervoasă, toxina eritrogenă lezind funcțional sistemul nervos central. Totodată am observat că la uterul de șobolani lichidul nu produce contracție. În experiențele prezentate în lucrarea de față am găsit că în serul bolnavilor de scarlatină în 60,5% apare o substanță cu efect intens asupra musculaturii netede a coarnelor uterine de cobaițe. Pe baza acestora ni se pare că substanța în cauză poate

fi vasopresina. Substanța vasoactivă poate avea rol doar în compensarea hipertensiunii toxico-infecțioase sau poate declanșa însăși hipertensiune.

La bolnavii de hepatită epidemică poate fi vorba de lipsa unor substanțe vasoconstrictoare sau de prezența unor substanțe vasodilatatoare. Poate avea rol eventual VDM (ferritina) care este vasodilatatoare și diminuează sensibilitatea capilarelor față de adrenalină (54). Sinteza ei crește în urma anoxiei hepatice și poate fi pusă în evidență în cantități mari în serul ciroticilor și nefroticilor edemați (6). Nu poate fi exclusă nici acumularea chininelor, cu atât mai mult cât și fosfataza alcalină leucocitară scade în hepatitele virotice (57). *Rocha e Silva* (50) a descris un efect anti-diuretice declanșat de chinine, frecvența retenției de apă la hepatici se poate datori și acestui efect.

Faptul că angiotensina se formează în ficat a atras atenția cercetătorilor asupra rolului acestei substanțe în hepatite. Angiotensina mărește minut-volumul (11), irigația coronariană (21), dar nu modifică cantitatea de sînge circulant (3). Nu influențează diferența presiunii sistolice-diaștolice și nici presiunea venoasă (3). Unii (16) consideră că sistemul renină-angiotensină-aldosteron are rol în declanșarea unor hipertensiuni, alții contestă aceasta (22, 20). Mai mulți autori (56, 9, 19) cred că efectul tensiv al angiotensinei este indirect proporțional cu cantitatea de renină circulantă, pe cînd *De Nicola* (12) observă sensibilitatea mare chiar la valori crescute de renină. Angiotensina mărește reactivitatea vasculară (46).

La bolnavii noștri am observat o scădere tensională fără modificarea diferenței sistolo-diaștolice. Serul bolnavilor a fost inactiv asupra musculaturii netede a coarnelor uterine de cobăițe într-un procentaj mare ceea ce nu pledează nici pentru prezența nici pentru lipsa acestei substanțe din ser. Trebuie să presupunem, că poate avea rol în hipotonia hepaticilor, dar că la debutul bolii și în reconvalescență mai intervine și un alt factor în menținerea la valoarea normală a tensiunii.

Comportarea tensiunii arteriale și a serurilor din aceste boli — 2 de origine virotică și una bacteriană — dovedește că nu numai etiologia virotică, respectiv bacteriană influențează sensul modificării tensiunii arteriale dar nici însăși virusurile nu au efecte similare. Totodată și mecanismul prin care se tulbură reglarea tensiunii arteriale poate varia în funcție de tropismul specific al microorganismului, respectiv de patogenia procesului morbid.

### Concluzii

Din cercetarea modificării tensionale și a activității serului bolnavilor pe coarnele uterine de cobăițe, autorii trag următoarele concluzii:

1. Substanța cu efect asupra musculaturii netede nu poate fi considerată ca factor determinant în etiologia modificării tensionale la bolnavii de scarlatină sau hepatită.

2. În rujeolă creșterea cantitativă a substanței e probabil expresia unei suprasolicitări.

3. În scarlatină hipertensiunea e probabil de origine nervoasă centrală și în ser se pare că se acumulează vasopresina.

4. În hepatită în scăderea tensiunii arteriale poate avea rol lipsa angiotensinei, dar la debutul bolii și în reconvalescență mai intervine și un alt factor în menținerea la valoarea normală a tensiunii.

Sosit la redacție: 25 octombrie 1967.

### Bibliografie

1. ANDERSON B. și colab.: *Acta Physiol. Scand.* (1966), *J.* 67, 50; 2. ARNOLD O. H.: *Akut Infektionskrankheiten und Hochdruck*, Gh. Thieme Verlag, Stuttgart 1949; 3. AVENHAUS H. și colab.: *Klin. Wschr.* (1966), 6, 44, 314; 4. BAUER G. și colab.: *Arch. Pharmakol. u exp. Path.* (1966), 3, 254, 235; 5. BERGMANN G.:

Funktionelle Pathologie, Springer Verlag, Berlin 1936; 6. BERSIN TH.: Biochemie der Hormone. Akademische Verlag, Leipzig 1960; 7. BLAZSÓ S. și colab.: Mschr. f. Kinderheilk. (1938), 76, 1—2, 51; 8. BOHR D. F. și colab.: Circulat. Res. (1966), 3, 19, 593; 9. BROWN J. J. și colab.: Canad. Med. Ass. J. (1964), 90, 201; 10. CARLSLAW R.: Lancet. (1938), 1, 999; 11. DANAGGIO G. și colab.: Minerva Cardioangiol. (1966), 2, 14, 71; 12. DE NICOLA F. și colab.: Pathologie-Biologie (1966), 7—8, 14, 476; 13. DE TONI: cit. FANCONI G.: Poliomyelitis und verwandte neurotrophe Viruskrankheiten. Bergmann-Frey-Schwiegk: Handbuch der inneren Medizin I/1. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1952; 14. EPPINGER H.: Die Leberkrankheiten, Springer Verlag, Wien 1937; 15. FEER E.: Erg. inn. Med. (1923), 24; 16. GENEST J. și colab.: Ann. intern. Med. (1961), 55, 12; 17. GÉCZYNE NAGY ÁGNES: Orvosok Lapja (1946), 7, 2, 399; 18. GLANZMANN E.: Scharlach. Bergmann-Frey-Schwiegk: Handbuch der inneren Medizin I/1. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952; 19. GROSS F.: Klin. Wschr. (1958), 36, 693; 20. GROSS F. și colab.: Arch. exp. Path. u. Pharmak. (1958), 233, 323; 21. HEEG E. și colab.: Arch. exp. Path. u. Pharmak. (1965), 1, 250, 35; 22. HELMER O.: Circulation (1962), 25, 169; 23. HETÉNYI G.: Magyar Beiorv. Egy. I. Nagygyűlés, 1931. Budapest, 1936; 24. HOEN E.: Sachrlach (Scarlatina). OPITZ-SCHMID: Handbuch der Kinderheilkunde V. Infektionskrankheiten, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963; 25. HÖRING F. O.: Klinische Infektionslehre. III. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962; 26. KAUFFMANN F.: Z. exp. Med. (1924), 42/43; Z. klin. Med. (1924), 3/4, 100; 27. KELEMEN L. și colab.: Acta Med. Hung. (1954), 3—4, 6, 283; Acad. R.P.R. Filiala Cluj. Stud. Cerc. Med. (1957), 1—2, 8, 173; 28. KELEMEN L. și colab.: Zschr. inn. Med. (1966), 9, 21, 275; 29. KISS P.: Klin. Wschr. (1937), 2, 1493; 30. KJELLMER I.: Acta Physiol. Scand. (1965), 63, 460; 31. KLUPP H. și colab.: Arch. exp. Path. u. Pharmak. (1964), 4, 247, 325; 32. KOVÁCH A.: A kisérteti orvostudomány vizsgáló módszerei. I. Akad. Kiadó, Budapest, 1954; 33. KÖPPICH FR.: Hepatita Epidemică, Ed. de Stat pt. lit. științifică, București, 1953; 34. KYLIN E.: Der Blutdruck der Menschen. Steinkopff Verlag, Dresden—Leipzig, 1937; 35. LANDGREBE F. W.: cit. Pincus-Thimann: The hormones, New York 1955; 36. LÖFFLER W. și colab.: Encephalitis. Bergmann-Frey-Schwiegk: Handbuch der inneren Medizin I/1. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1952; 37. LUTZ I.: Arch. Kinderheilk. (1938), 114, 11; 38. MAGYAR I. și colab.: A máj és az epeutak. Akad. Kiadó, Budapest 1956; 39. MARETKAJA M. F. și colab.: Sov. Med. (1950), 3, 9; 40. MEYER P. și colab.: Coeur Med. Int. (1965), 4, 31; 41. MOOG E. și colab.: Arch. exp. Path. u. Pharmak. (1964), 4, 249, 384; 42. MÓZES M. și colab.: Modificări tensionale la bolnavi de hepatită virotică. Sub tipar; 43. MORDWINOW: cit. Maretkaja M. F. și colab.: Sov. Med. (1950), 3, 9; 44. NAKANO J.: Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. (1964), 3, 115, 707; 45. MÜLLER O. și colab.: Klin. Wschr. (1932), 11, 1372; 46. PAGE I. H. și colab.: Amer. J. Physiol. (1944), 135, 214; 47. PĂUNESCU-PODEANU A. și colab.: Medicina Internă (1957), IX, 8, 1160; 48. RAASCHON FL. și colab.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. (1953), 5, 223; 49. RAPPOPORT: cit. Blazsó S. și colab.; 50. ROCHA E SILVA și colab.: J. Pharmakol. u. exp. Ther. (1964), 1, 146, 24; 51. REGOLI D. și colab.: J. Physiol. (1966), 183, 513; 52. RUNCAN V.: Probleme de hepatologie. Ed. Med. București, 1964; 53. SALUS F.: Klin. Wschr. (1932), 11, 1152; 54. SHORR E.: Liver. injury, 8. conf. 1949; 55. SIEBEK R.: Klin. Wschr. (1925), 1, 193; 56. SCHWARTZ J. și colab.: Pathologie-Biologie (1967), 11—12/13—14, 15, 649; 57. SZEGŐ V. și colab.: Med. Internă. (1966), 18, 6, 743; 58. VOICULESCU M.: Hepatita epidemică. Boli infecțioase, Ed. Med. București, 1961, vol. 3; 59. VOLHARD FR.: Bolile de rinichi și hipertensiunea arterială, Ed. Med. București 1948; 60. VOSS R.: Zschr. Kinderhilk. (1941), 85, 301; 61. ZELLWEGER H.: Helvet. paediatr. Acta (1950), 5, 195, 434.