

Am. J. Cardiol., 1958, 1, 3, 308.— 20. Lepkowsky S. и др. J. Biol. Chem., 1944, 149, 145.— 21. Lichstein H. C. и др. J. Biol. Chem., 1945, 161, 34.— 22. Lutembacher R. Sem. hôp., 1958, 52, 2686.— 23. Marsch M. E. и др. J. Nutrit., 1955, 56, 1.— 24. Maske H. Klin. Wschr., 1957, 11, 561.— 25. Metzler D. E., Snell E. E. J. Amer. Chem. Soc., 1952, 4, 979.— 26. Murajo L. Boll. soc. ital. biol. sper., 1935, 10, 259.— 27. Plinio B. и др. J. Biol. Chem., 1948, 2, 605.— 28. Schlenk F., Fischer H. Arch. Biochem., 1947, 12, 69.— 29. Schlenk F., Snell E. E. J. Biol. Chem., 1945, 157, 426.— 30. Wiss O. Ztschr. Naturforsch., 1952, 75, 133.

Поступила 16 августа 1960 г.

КЛИНИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИТРОВ АНТИСТРЕПТОГИАЛУРОНИДАЗЫ И АНТИСТРЕПТОКИНАЗЫ ПРИ РЕВМАТИЗМЕ, ЗАТЯЖНОМ СЕПТИЧЕСКОМ ЭНДОКАРДИТЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ТОНИЛЛИТЕ

Адъюнкт В. Н. Латыш

Кафедра госпитальной терапии № 1 (нач.— действительный член АМН СССР
проф. Н. С. Молчанов) ВМОЛА им. С. М. Кирова

В настоящей работе мы исходили из общепринятого взгляда на этиологическую роль гемолитического стрептококка группы А в развитии патологического процесса при ревматизме.

Как известно, гемолитические стрептококки вырабатывают ряд ферментативных субстанций антигенного характера или «токсинов частного приложения», наиболее изученными из которых являются стрептогиалуронидаза, стрептолизин-О и стрептокиназа. При попадании стрептококка в организм происходят отчетливые иммунологические сдвиги, приводящие к возникновению ответных реакций в виде выработки специфических антител, а именно: антистрептогиалуронидазы (АСГ), антистрептолизина-О (АСЛ) и антистрептокиназы (АСК).

На повышение титра АСЛ при стрептококковых заболеваниях, в том числе и при ревматизме, указывал еще в 1932 г. Тодд. В дальнейшем, особенно в последнее десятилетие, эти данные подтверждены и более глубоко разработаны отечественными и зарубежными исследователями (А. И. Нестеров, В. И. Иоффе, В. А. Хрущова, Э. Р. Агабазова, В. Н. Анохин, Эмли и Эдинг, Кункель и Маккарти, Фабер, Шейферт и Леглер, Дебрэ, Вуд и Маккарти, Столлерман и другие).

Диагностическая оценка повышенных титров антител у больных ревматизмом трактуется по-разному. Ряд авторов (Уилсон, Уилер и Лиск), учитывая, что повышение содержания антител свойственно не только ревматизму, но и любой стрептококковой инфекции, считает, что титры АСГ, АСЛ и АСК вообще непригодны для определения активности ревматического процесса. Другие (Джэблон и Вейер, Теран) сомневаются в их диагностической ценности. И, наконец, большинство исследователей (А. И. Нестеров, В. И. Иоффе, Э. Р. Агабазова, В. Н. Анохин, Коберн и Паули, Аттал, Бриз и Грэй, Вуд и Маккарти, Столлерман и другие) говорят о допустимости использовать титры АСГ, АСЛ и АСК в качестве вспомогательных диагностических тестов для оценки активности ревматического процесса.

Учитывая разноречивость мнений о диагностической ценности определения титров АСГ, АСЛ и АСК при ревматизме, сравнительно небольшое количество работ в отечественной литературе, часть из которых не учитывает фазы ревматического процесса и «зачастую мало пригодна для клинических выводов» (М. С. Вовси), мы предприняли настоящее исследование и избрали в качестве диагностических тестов определение титров АСГ и АСК.

Под нашим наблюдением находилось 162 больных ревматизмом, 25 больных затяжным септическим эндокардитом (з. с. э.), 33 больных хроническим тонзиллитом и 63 практически здоровых лиц.

У всех больных, кроме определения титров АСГ и АСК, производилось тщательное клиническое обследование: анализы крови и мочи, пробы Вальдмана и Битторфа-Тушинского, формоловая реакция, С-реактивный протенин, ЭКГ, рентгеноскопия грудной клетки и т. д. У части больных ревматизмом (97 человек) и затяжным септическим эндокардитом (20 человек) титры антител определялись в динамике от 2 до 13 раз (в среднем 5 раз) с интервалами в 10, 14, 21 и более дней. Всего под нашим наблюдением находилось 283 человека, исследовано 762 сыворотки и произведено 1508 определений титров АСГ и АСК.

В числе 162 больных ревматизмом было 56 мужчин и 106 женщин, в возрасте до 20 лет — 26, от 21 до 40 лет — 99 и старше — 37 человек.

Активная фаза ревматизма обнаружена у 126 человек, а неактивная — у 36. Из числа первых у 28 клиническую картину заболевания определяли изменения со сто-

роны суставов и у 98 человек — изменения со стороны сердца. Первую атаку перенесли 14, вторую — 21, третью — 32, четвертую и более атак — 59 человек. Если клиническая картина у больных с изменениями со стороны суставов характеризовалась бурным течением, выраженными эксудативными проявлениями, высокой температурой и резко ускоренной РОЭ, то среди тех, у которых преобладали изменения со стороны сердца, чаще встречались случаи с вялым течением ревматического процесса на фоне уже сформировавшегося порока и недостаточности кровообращения. Из этой последней группы 15 больных подверглись митральной комиссуротомии с одновременной биопсией ушка левого предсердия и 10 человек умерло.

В числе 25 больных затяжным септическим эндокардитом мужчин было 23 и женщин 2, из них до 20 лет — 1, от 21 до 30 лет — 7, от 31 до 40 лет — 9 и старше — 8 человек. Течение заболевания у этих больных укладывалось в типичную картину с характерной ремитирующей лихорадкой, преимущественным поражением полулунных клапанов аорты, эмболиями, почечными проявлениями, ускоренной РОЭ и пр. Из 25 больных умерло 5. У всех на секции обнаружен язвенный эндокардит.

Все 33 больных хроническим тонзиллитом обследовались в ЛОР-отделении Областной клинической больницы г. Ленинграда перед тонзиллэктомией и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы не имели.

В группу 63 практически здоровых лиц вошли доноры станции переливания крови ВМОЛА им. С. М. Кирова и добровольцы из персонала клиники.

Для определения титров АСГ мы пользовались методикой Маккллина, Роджерса и Вильямса в модификации М. Ш. Могилевского и Л. Коган и титров АСК — методикой А. П. Коникова. Источниками стрептогалауронидазы и стрептокиназы были неочищенные препараты этих ферментов в виде центрифугатов бульонных культур гемолитического стрептококка группы А типа Гриффитс-4 («Китанин») и Гриффитс-9.

Вначале были определены титры АСГ и АСК в группе здоровых, которые мы условно приняли за норму. Средний титр АСГ оказался равным 66 условным нейтразующим антигалауронидазным единицам, средний титр АСК — 141 условным антифибринолитическим единицам. После статистической обработки, учета особенностей методик и литературных данных были установлены верхние границы нормы для АСГ — 80 единиц и для АСК — 175 единиц. Следует отметить большой диапазон колебаний титров антител у здоровых и больных ревматизмом. Так, титры АСГ у здоровых колебались от 5 до 246 ед., а титры АСК — от 12 до 476 ед. Тем не менее, титры АСГ и АСК у более чем 68% здоровых лиц не превышали 80 и 175 ед., что подтверждало правомочность установленных нами условных норм титров антител.

Среди больных ревматизмом в активной фазе титр АСГ оказался повышенным в 68,2% и титр АСК — в 70,1%. Одновременно повышение 2 титров антител наблюдалось в 56,3% случаев, а одного из двух — в 85,7%. Титры АСГ колебались от 5 ед. до 2624 ед., а титры АСК — от 20 ед. до 9434 ед. Средняя величина титра АСГ равнялась 322 ед. и титра АСК — 781 ед. Статистическая обработка полученных данных позволила выявить достоверность и существенное различие ($t > 3$) средних величин титров АСГ и АСК у больных ревматизмом в активной фазе и у здоровых.

Из 36 больных ревматизмом в неактивной фазе умеренное повышение титра АСГ отмечено у 17 и титра АСК — у 14 человек. Титры АСГ колебались от 10 до 328 ед., а титры АСК — от 50 до 1486 ед. Средняя величина титра АСГ равнялась 76 ед. и титра АСК — 193 ед.

Среди 25 больных затяжным септическим эндокардитом повышение титра АСГ наблюдалось у 11 и титра АСК — у 10 человек. Титры АСГ колебались от 10 до 655 ед., а титры АСК — от 13 до 1371 ед. Средняя величина титра АСГ равнялась 128 ед. и титра АСК — 293 ед.

Исследование антител у 33 больных хроническим тонзиллитом обнаружило повышение титра АСГ у 19 и титра АСК — у 13 человек. Титры АСГ колебались от 5 до 328 ед., а титры АСК — от 50 до 1486 ед. Средняя величина титра АСГ равнялась 109 ед. и титра АСК — 256 ед.

При статистической обработке средние величины титров АСГ и АСК у больных ревматизмом в неактивной фазе, затяжным септическим эндокардитом и хроническим тонзиллитом не имеют существенного различия от средней здоровых ($t < 2,6$).

Вместе с тем, сравнение средних величин титров АСГ и АСК у больных ревматизмом в активной фазе со средними величинами титров АСГ и АСК у других обследованных групп представляет определенный интерес. Средние титры АСГ и АСК у больных ревматизмом в активной фазе превышают таковые у здоровых в 4,6 (для АСГ) и 5,4 (для АСК) раза, у больных ревматизмом в неактивной фазе — в 4 и 3,9 раза, у больных хр. тонзиллитом — в 2,8 и 3 раза и у больных з. с. э. — в 2,7 и 2,8 раза. Средние титры АСГ и АСК у больных хр. тонзиллитом превышают средние титры антител у здоровых в 1,65 (для АСГ) и 1,8 (для АСК) раза. Следует отметить, что средние титры АСГ и АСК у больных сердечно-суставной формой превышают титры АСГ и АСК у здоровых соответственно в 9 и 9,6 раза.

По нашим наблюдениям, как и по данным других авторов, сердечно-суставная форма сопровождается более высокими титрами антител, чем сердечная. Об этом свидетельствуют и средние титры АСГ и АСК у больных сердечно-суставной формой, которые превышают средние титры антител у больных сердечной формой в 2,1 и 2 раза, а у больных ревматизмом в неактивной фазе — в 7,8 и 7 раз.

На величину титров АСГ и АСК определенным образом влияет количество перенесенных атак. Наиболее высокие титры антител приходится на 1 атаку и постепенно снижаются по мере увеличения количества атак, что находится в соответствии с клиническими наблюдениями, согласно которым последующие атаки протекают менее бурно, чем первые. Возможно, что здесь сказывается как антиревматическое лечение, подавляющее выработку антител, так и постепенное истощение реактивных способностей организма вырабатывать антитела. Наши данные совпадают с наблюдениями В. Н. Анохина и в некоторой степени — с данными Э. Р. Агабабовой, отметившей наибольшие титры АСГ и АСК у больных, перенесших 2-ю атаку, и полностью противоречат наблюдениям В. А. Хрущовой с соавторами, обнаружившим у детей-ревматиков нарастание титра АСК по мере увеличения количества атак.

Большой практический интерес представляет сравнение средних титров АСГ и АСК у больных ревматизмом в активной фазе и больных з. с. э. с наличием и без хронического тонзиллита со средними титрами антител у больных хроническим тонзиллитом без поражения сердечно-сосудистой системы. Из 96 больных ревматизмом и 24 больных з. с. э. хронический тонзиллит был обнаружен у 51 и 9 человек. Средние титры АСГ и АСК у больных ревматизмом, у которых выявлен хр. тонзиллит, увеличены в 2,2 и 1,8 раза, а у больных з. с. э. — в 2,3 и 3 раза больше, чем у страдающих этими же заболеваниями, но без хр. тонзиллита. Вместе с тем, заслуживает внимания тот факт, что средние титры АСГ и АСК у больных ревматизмом без хр. тонзиллита превышают титры антител у больных, страдающих только хр. тонзиллитом в 1,9 и 2,1 раза. Таким образом, мы можем утверждать, что наличие видимого очага хронической стрептококковой инфекции вызывает более выраженные иммунологические сдвиги у больных ревматизмом и з. с. э. По этому вопросу наши наблюдения расходятся с данными Э. Р. Агабабовой, согласно которым обнаружение у больных ревматизмом хр. тонзиллита не отражалось сколько-нибудь значительно на величине иммунологических показателей по сравнению с больными без хр. тонзиллита.

Особый интерес представляет динамическое наблюдение за высотой титров антител у больных ревматизмом в активной фазе в процессе лечения. У подавляющего количества больных под влиянием антиревматической терапии происходит снижение титров АСГ и АСК. Так, среди 97 больных ревматизмом в активной фазе, которые наблюдались в динамике, повышенные титры АСГ снизились перед выпиской у 51 человека (из них нормализовались у 18), повышенные — не изменились у 16, нормальные — не изменились у 12, повышенные — повысились у 3, нормальные — повысились за пределы нормы у 1, нормальные — повысились в пределах нормы у 4 и нормальные титры АСГ снизились у 10 человек. Средняя величина титра АСГ у больных сердечно-суставной формой снизилась с 562 ед. при поступлении до 150 ед. перед выпиской, а у больных сердечной формой — с 266 ед. до 143 ед. Повышенные титры АСК снизились у 56 человек (из них нормализовались у 10), повышенные — не изменились у 8, нормальные — не изменились у 16, повышенные — повысились у 3, нормальные — повысились за пределы нормы у 1, нормальные — повысились в пределах нормы у 3 и нормальные титры АСК снизились у 10 человек. Средняя величина титра АСК при поступлении у больных сердечно-суставной формой снизилась с 1371 ед. до 447 ед. перед выпиской, а у больных сердечной формой — с 651 ед. до 366 ед. Если титры АСГ и АСК у больных динамической группы при поступлении были соответственно повышенными в 72,2% и 69,1%, то перед выпиской процент больных с повышенными титрами АСГ и АСК снизился до 54,6% и 58,8%.

Выраженному активному ревматическому процессу, сопровождавшемуся бурной клинической картиной, соответствовали более высокие титры антител. У таких больных заболевание протекало благоприятно, причем улучшение состояния сопровождалось отчетливым снижением титров АСГ и АСК. Однако к моменту клинической ремиссии нормализацию уровня антител, то есть наступление иммунологической ремиссии мы в таких случаях почти не наблюдали.

У подавляющего числа больных сердечной формой ревматизма отмечалось умеренное повышение титров АСГ и АСК, что соответствовало клинике течения процесса на фоне сформировавшегося порока сердца и недостаточности кровообращения. У части подобных больных, несмотря на активную антиревматическую терапию, повышенные титры антител не снижались. У большинства же больных сердечной формой с нормальной реактивностью организма наблюдалось снижение, а в некоторых случаях и нормализация титров АСГ и АСК.

Нам удалось отметить прямое соответствие между величиной иммунологических показателей и выраженностью клинических проявлений активности ревматического процесса. Больше того, у подавляющего числа больных, у которых перед выпиской наблюдалось повышение титра антител, накануне отмечалось обострение процесса или не была достигнута клиническая ремиссия. У ряда больных, у которых титры антител, будучи повышенными, не изменились, также не было достигнуто выраженной ремиссии. Однако мы не наблюдали определенной связи между тяжестью клинической картины и величиной титров АСГ и АСК. Наоборот, умеренно повышенные или низкие титры антител встречались чаще у тяжелых больных с вялым течением процесса, на фоне старого порока сердца и выраженной недостаточности кровообращения, цирротических изменений в печени и выраженного гипореактивного состояния. Дальнейшее снижение титров АСГ и АСК у таких больных без улучшения общего

состояния часто указывало на неблагоприятный прогноз. Обнаружение низких или умеренно повышенных титров антител, несмотря на активность процесса, у больных с нормальной реактивностью мы объясняли антиревматическим лечением, угнетающим, как известно, выработку антител и снижающим степень клинических проявлений активности процесса. Находки низких титров у тяжелых больных, по-видимому, связаны с истощением реактивных сил организма в отношении выработки антител или с включением в патологический процесс каких-то других механизмов по типу аутоагрессии.

Снижение титров АСГ и АСК под влиянием антиревматической терапии на фоне нормальной реактивности организма, как правило, предвещало клиническую ремиссию. Интересен факт снижения титров АСГ и АСК в пределах нормальных величин. По-видимому, у этих больных, как отметил В. Н. Анохин, «нормальные» титры антител в действительности были повышенными и отражали активную фазу болезни.

Наблюдение за динамикой титров АСГ и АСК у 20 больных затяжным септическим эндокардитом позволило отметить отчетливое снижение этих показателей в тех случаях, когда они были значительно повышены, и очень незначительное снижение, а в ряде случаев даже и повышение — тогда, когда титры АСГ и АСК были весьма умеренно повышенными или нормальными. Так, повышенные титры АСГ снизились у 7 человек (из них нормализовались у 2), повышенные — не изменились у 2, нормальные — не изменились у 5, нормальные — повысились за пределы нормы у 2 и нормальные титры АСГ снизились у 4 человек. Средняя величина титра АСГ снизилась со 128 ед. при поступлении до 70 ед. перед выпиской. Повышенные титры АСК снизились у 6 человек (из них нормализовались у 1), нормальные — не изменились у 6, нормальные — повысились за пределы нормы у 1, повышенные — повысились у 3, нормальные — повысились в пределах нормы у 3 и нормальные титры АСК снизились у 1 человека. Средняя величина титра АСК снизилась с 308 ед. при поступлении до 208 ед. перед выпиской. Несмотря на снижение высоты титров антител, количество больных, поступивших с повышенными титрами АСГ (9 чел.) и АСК (9 чел.), перед выпиской не изменилось. У тех больных, у которых перед выпиской наблюдалось повышение титров антител, улучшения в течении заболевания не наступило, хотя нам и не удалось отметить выраженной связи между высотой титров АСГ и АСК и острою клинических проявлений при з. с. э. Снижение титров антител на фоне нормальной реактивности организма указывало на стихание процесса, но требовало длительного лечения антибиотиками и гормональными препаратами. Вместе с тем мы наблюдали снижение и даже нормализацию титров АСГ и АСК у тяжелых больных с пониженной реактивностью, особенно перед смертью. Так, у всех 3 умерших титры антител снизились в 2 и более раз. Поэтому при оценке снижения титров АСГ и АСК у больных з. с. э. следует учитывать состояние реактивности организма: снижение титров антител на фоне нормальной реактивности — хороший признак, снижение на фоне гипореактивного состояния требует осторожного подхода в отношении прогноза.

Какова же диагностическая ценность определения титров АСГ и АСК у больных ревматизмом в активной фазе и з. с. э. в сравнении с другими общепринятыми клиническими методами и тестами? У нас создалось твердое впечатление о преимуществе определения титров АСГ и АСК для выявления активности ревматического процесса перед такими методами, как РОЭ, проба Вальдмана, лейкоцитоз и другими неспецифическими показателями активности.

При сравнении титров антител и РОЭ мы не наблюдали параллелизма между этими показателями. Правда, о некотором параллелизме можно было думать в период острых клинических проявлений, преимущественно у больных сердечно-суставной формой. При стихании процесса РОЭ снижалась до нормальных величин, а титры АСГ и АСК продолжали оставаться повышенными. При выраженной недостаточности кровообращения диагностическая ценность РОЭ снижается, в то время как на величину титров антител она влияния не оказывает. Если титры АСГ и АСК среди больных ревматизмом в активной фазе оказались повышенными в 68,2% и 70,1%, а одно-го из двух титров — в 85,7%, то РОЭ была ускоренной лишь в 57,9%.

С точки зрения определения диагностической ценности титров АСГ и АСК представляют интерес прижизненные клинко-гистологические и постмортальные клинко-патологоанатомические параллели. Так, из 15 больных, подвергшихся операции митральной комиссуротомии, при гистологическом исследовании ревматические гранулемы обнаружены у 11 человек. Среди 11 больных титр АСГ оказался повышенным у 4 и титр АСК — у 8 человек (повышение одного из 2 титров — у 9), в то время как проба Вальдмана была положительной у 5, РОЭ ускоренной — у 4, умеренный лейкоцитоз и моноцитоз — у 3. У всех 10 умерших на секции обнаружен бородавчатый эндокардит. Повышение титра АСГ отмечалось у 8 и титра АСК — также у 8 человек (повышение одного из 2 титров — у 9), в то время как проба Вальдмана была положительной у 8, моноцитоз обнаружен у 7, РОЭ ускоренная — у 5 и обнаружен лейкоцитоз у 3 человек. Таким образом, клинко-морфологические параллели у больных ревматизмом в активной фазе указывают на преимущество определения титров антител перед общепринятыми лабораторными тестами.

В этой связи представляет интерес определить место титров АСГ и АСК вообще при определении активности процесса в сравнении с другими лабораторными тестами,

применяемыми для этой цели в клинике. Среди 126 больных ревматизмом в активной фазе при первичном определении титры АСГ и АСК оказываются чаще повышенными (68,3% и 70,1%), чем бывает положительной проба Вальдмана (58,8%), ускоренная РОЭ (57,9%), обнаруживаются моноцитоз (28,6%) и лейкоцитоз (27%).

При соответствующей клинической картине определение титров антител, бесспорно, может быть использовано в качестве вспомогательного диагностического показателя активности ревматического процесса, хотя сами титры АСГ и АСК отражают состояние иммунологической реактивности в ответ на внедрение возбудителя. Однако это не снижает ценности определения титров антител, так как иммунологическая реактивность или состояние иммунологических сил организма часто связано с активностью процесса.

Нам не удалось обнаружить какое-либо дифференциально-диагностическое преимущество определения титра АСК у больных сердечной формой, как на это указывал В. Н. Анохин. Так, среди 98 больных с преимущественным поражением сердца титры АСК оказались повышенными в 65,4%, а титры АСГ — в 64,3% случаев.

Определение титров АСГ и АСК при затяжном септическом эндокардите не имеет преимуществ перед другими общепринятыми лабораторными методами. В подавляющем количестве случаев мы наблюдали низкие титры антител. По-видимому, длительный хронический процесс приводит к истощению иммунологических сил организма, в результате чего угнетается выработка специфических антител. Так, среди 25 больных затяжным септическим эндокардитом титры АСГ оказались повышенными у 11 и титры АСК — у 10 человек, в то время как РОЭ была ускоренной у 22, очаговый нефрит обнаружен у 20, формовая реакция выпала положительной у 16, проба Вальдмана — у 16, проба Битторфа-Тушинского — у 8, анемия обнаружена у 8, моноцитоз — у 8 и лейкопения — у 6 человек. Правда, динамическое наблюдение за титрами антител при з. с. э. в ряде случаев позволяет следить за эффективностью лечения и иногда давать прогностические оценки.

При первичном определении титров антител у 126 больных ревматизмом в активной фазе мы обнаружили увеличение титра АСГ в 68,3% и титра АСК — в 70,1%, а среди больных динамической группы в количестве 97 человек повышение титра АСГ наблюдалось в 72,2% и титра АСК — в 69,1%. Максимальные показатели динамической группы указывают на повышение титра АСГ в 76,2% и титра АСК — в 71,1% случаев. Результаты наших исследований приближаются к данным В. Н. Анохина, который отмечал увеличение титра АСГ в 67,6% и титра АСК — в 68,4%. Другие авторы наблюдали повышение титра АСГ в 95% (Н. М. Ральф) и титра АСК — в 91% (Мейорс, Кифер и Холимс). Сравнительно низкий процент повышенных титров АСГ и АСК среди наших больных объясняется тем, что большинство из них исследовалось в более поздние сроки, часто после активного антиревматического лечения в районных больницах.

Если повышенные титры АСГ и АСК указывали на активный ревматический процесс, то обнаружение нормальных титров антител не исключало активности процесса. По-видимому, в таких случаях происходило угнетение выработки антител или в результате истощения иммунологических сил организма, или в связи с воздействием антиревматической, особенно гормональной, терапии. Мы не исключаем также возможности подавления выработки специфических антител за счет продукции в организме аутоантител к собственным тканям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э. Р. Тер. арх., 1957, 3. — 2. Анохин В. Н. Тер. арх., 1959, 5. — 3. Егорова Л. И., Петрова Е. Н. Клин. мед., 1957, 1. — 4. Иевлева Л. В. Анохин В. Н. Клин. мед., 1960, 2. — 5. Иоффе В. И. кн.: Скарлатина, М., 1948. — 6. Иоффе В. Н. Доклад на Всероссийском съезде детских врачей, М., 1959. — 7. Конилов А. П. В кн.: Детские капельные инфекции, Л., 1953. — 8. Могилевский М. Ш., Коган Л. Вопросы мед. химии, 1949, т. I, вып. 1—2. — 9. Нестеров А. И. Клин. мед., 1958, 5. — 10. Он же. Сов. мед., 1960, 1. — 11. Рубель Н. Н. В кн.: Детские капельные инфекции, Л., 1953. — 12. Хрущева В. А., Тейтельбаум Ф. М., Левина А. В. Скарлатина и стрептококковые инфекции, Л., 1954. — 13. Bresse B. a. Gray H. N. J. State Med. Journal, 1951, 51, 3. — 14. Coburn A. F. Arch. Inter. Med., 1959, 104, 6. — 15. Coburn A. F., Pauli R. H. J. Exper. Med., 1935, 62, 2. — 16. Christensen L. P. Proc. Exper. Biol. a. Med., 1941, 46. — 17. Debre R. Mozziconacci P. Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 1955, 48, 1. — 18. Faber V. Acta Medica Scandinavica, 1953, 147, 4. — 19. Faber V. a. Rosendal R. Acta path., micr., Scand., 1954, 55, 2. — 10. McCarty M. Ann. of Inter. Med., 1952, 37, 5. — 21. McClean D., Rogers H. J. a. Williams B. W. Lancet, 1943, 1, 12. — 22. Quinn R. a. Liao S. J. J. of Clin. Invest., 1950, 29, 9. — 23. Stollerman C., Lewis, Schultz J., Taranta A. Amer. Journ. of Med., 1956, 20, 2. — 24. Scheiffafth F. u. Legler P. Artzliche Wochenschr., 1951, 28. — 25. Wood H. a. McCarty M. Am. J. Med., 1954, 17, 6.

Поступила 31 октября 1960 г.