

49. Фёдоров С.Л., Иванова И.В., Демченко В.П. и др. Мониторный контроль бальнеолечения больных ИБС // Клинический вестник. Приложение. Материалы науч.-практич. конф. по курортологии. - 1995. декабрь. - С. 11-12.
50. Фиалковский В.И., Эйхнер Н.А., Князюк О.О., Крючкова С.Н. Рецидивирование инфаркта миокарда на санаторном этапе // Достижения и перспективы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. Материалы межрегионарной науч.-практич. конф. - Иркутск, 2002. - С.141-142.
51. Чашин Н.Ф. Применение хлоридных натриевых ванн и физических тренировок в реабилитации больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Томск. 1998. - 28 с.
52. Шарова О.Я. Бальнеотерапия больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма в зависимости от состояния хронотропного резерва сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Томск. 1997. - 30 с.
53. Шляхов В.М. Влияние синегорской минеральной воды на санопатогенетические механизмы ИБС // Первичная профилактика и медицинская реабилитация больных ИБС углекислыми мышьяковистыми водами. Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 15-летию санатория "Синегорские минеральные воды". - Владивосток. 1996. - С.75-77.
54. Ясногородский В.Г., Олефиренко В.Т., Сорокина Е.И. и др. Лечебное применение "сухих" углекислых ванн: Методические рекомендации. - М. 1985. - 8 с.
55. Campbell-J. How necessary is cardiac rehabilitation? Assessment of post-MI patients receiving limited rehabilitation // Prof-Nurse. - 1993. Feb. - 8(5). P.279-283.
56. Cleophas T.J., de-Jong S.J., Niemeyer M.J. Changes in life-style in men under sixty years of age before and after acute myocardial infarction: a case-control study//Angiology. - 1993. Oct.-44 (10).-P. 761-768.
57. Wiegelmann-L. Evaluation of occupational and work capacity after myocardial infarct // Versicherungsmedizin. - 1992. Oct. 1. - 44 (5). - P. 175-179.

© ХАМНУЕВА Л.Ю., МАЛОВ И.В., ДАВЫДОВА А.В., АНДРЕЕВА Л.С., ШАГУН О.В. -
УДК 616.379-008.64+616.36-002-022.6(048.8)

РОЛЬ ГЕПАТОТРОПНЫХ ВИРУСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.Ю. Хамнуева, И.В. Малое, А.В. Давыдова, А.С. Андреева, О.В. Шагун.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МГА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, курс эндокринологии, зав. - к.м.н. Л.Ю. Хамнуева)

Резюме. Сахарный диабет и вирусные гепатиты - актуальные в медико-социальном отношении проблемы здравоохранения. Во многих странах мира отмечена взаимосвязь между этими заболеваниями. Распространенность сахарного диабета у больных с вирусными поражениями печени в 6-10 раз превосходит показатели в общей популяции. Механизмы этой взаимосвязи до конца не выяснены и требуют дальнейшего изучения. В обзоре представлены современные данные по эпидемиологии и взаимосвязи сахарного диабета и вирусных гепатитов.

Для современного здравоохранения обе проблемы, обсуждению которых посвящен настоящий обзор, имеют огромное медико-социальное значение в связи с широкой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией и необходимостью создания системы специализированной помощи. Это послужило основанием для экспертов ВОЗ объявить сахарный диабет (СД) неинфекционной эпидемией. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии в РФ на сегодняшний день более 8 млн. больных, причем эта цифра непрерывно растет [6]. Во всем мире в настоящее время насчитывается около 160 млн. больных сахарным диабетом, а по прогнозу экспертов ВОЗ уже в 2025 г. число лиц, страдающих этим заболеванием, составит около 300 млн. человек [2]. СД - одна из основных причин слепоты, ампутаций конечностей и почечной недостаточности. Однако наибольшее значение имеют сердечно-сосудистые осложнения СД, прежде всего инфаркт миокарда и инсульт, доля которых в структуре смертности больных составляет около 70% [27].

Значимость патологии, обусловленной вирусами гепатита, также огромно. По прогнозам ВОЗ, в наступившем столетии она будет одной из ведущих, конкурирующей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [15].

К настоящему времени идентифицировано 10 гепатотропных вирусов. Пять из них (А, В, С, D, E) достаточно хорошо изучены, причем три вируса (В, С и D) обладают несомненной способностью вызывать хроническое воспаление печени. Роль вирусов гепатита G и TT в развитии хронического гепатита в настоящее время уточняется. По мнению В.Т. Ивашкина и соавт. (2002), эти вирусы не могут рассматриваться в качестве "кандидатов" на роль возбудителей гепатита человека, являясь, вероятнее всего, эпифеноменами на фоне уже существующей патологии печени. В 1999 г. обнаружен вирус, получивший рабочее название SEN (инициалы первого пациента), ДНК которого выявлена у 10 из 12 больных острым посттрансфузионным и у 13 из 19 больных хроническим гепатитом ни "А, ни Е". Наконец, в конце 2001 г. появились первые электронные публикации о двух новых гепатотропных вирусах, обозначен-

ных Х и Y. Их патогенность и способность к хронизации в настоящее время также уточняется [7].

Наибольшую медико-социальную значимость на сегодняшний день, несомненно, имеют вирусы гепатитов В и С (HBV и HCV). Ежегодно в мире вирусным гепатитом В (ВГВ) заболевают около 50 млн. человек, свыше 1,5 млн. погибают от заболеваний, связанных с HBV-инфекцией [13]. К 2000 г., по данным ВОЗ, число хронически инфицированных HBV достигло 400 млн. человек [1]. HBV-инфекция широко распространена во всем мире. Число хронически инфицированных среди населения колеблется от 0,2-0,5% в Западной Европе, Северной Америке и Австралии, до 8-10% - в Азии и Африке. Россия относится к странам с умеренной инфицированностью населения (2-3%), число носителей составляет не менее 5 млн. человек [5].

Не менее серьезную проблему представляет вирусный гепатит С (ВГС). В мире насчитывается от 100 до 200 млн. носителей этого вируса [13]. Хотя гепатит С встречается во всех странах мира, его распространенность варьирует. Частота обнаружения маркеров ВГС среди доноров крови составляет 0,2% в странах Северной Европы, 1,2% - в Южной Европе, 3-6% - в Японии и 10-20% - в странах Африки. В России 1-5% населения имеют положительную реакцию на антитела к ВГС, более высокий процент отмечается в районах Сибири и Дальнего Востока [17].

В связи с недавней идентификацией вируса гепатита G (HGV), многие вопросы эпидемиологии этой инфекции требуют дальнейшего изучения [24]. По-видимому, HGV имеет повсеместное распространение. Частота выявления РНК HGV среди населения колеблется в пределах от 1-2% в Европе и США, до 20% - в странах Африки. Практически на всех территориях частота носительства HGV выше, чем носительство HBV или HCV [11,19,33].

Широких эпидемиологических исследований по выяснению распространенности вируса ТТ (TTV) не проводилось. Имеются данные, что во Франции 5,3% доноров инфицированы этим вирусом [23].

В настоящее время доказано, что сахарный диабет (СД) 1 типа является заболеванием аутоиммунного генеза с разрушением р-клеток поджелудочной железы. Причины развития аутореактивности к р-клеткам до настоящего времени точно не установлены. В патогенезе СД 1 типа особое внимание уделяется вирусным инфекциям. Предполагается, что они могут непосредственно поражать р-клетки и приводить к быстрому развитию сахарного диабета, либо выступать в качестве инициирующего фактора аутоиммунного процесса в р-инсулярном аппарате поджелудочной железы. Обсуждается роль вирусов эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, цитомегаловируса, гепатитов, но до настоящего времени их роль в манифестации этого типа СД полностью не

доказана. Наиболее популярны три гипотезы, поясняющие роль вирусов в аутоиммунной реакции:

- появление антигенных детерминант вируса на поверхности инфицированных Р-клеток приводит к потере толерантности к аутоантигенам р-клеток;
- при разрушении инфицированных Р-клеток высвобождаются собственные цитоплазматические белки и как аутоантигены вызывают аутоиммунную реакцию;
- в ряде случаев вирусы имеют антигенные детерминанты, сходные с поверхностными антигенными детерминантами Р-клеток (т.н. перекрестная реактивность или молекулярная мимикрия) [41,42].

В связи с последней гипотезой заслуживают особого внимания работы, посвященные роли энтеровирусов, в частности, вирусов Коксаки в развитии СД 1 типа. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования, проведенные в Нидерландах, Великобритании, Швеции и Финляндии показывают, что неструктурный протеин 2С вируса Коксаки В4 (CBV-4p2C) и GAD (65) имеют гомологичный регион, обеспечивающий перекрестную реактивность между ними (GAD - glutamic acid decarboxylase - глутаматдекарбоксилаза с молекулярной массой 65.000, фермент, содержащийся в р-клетках, GAD-эргических нейронах и некоторых других тканях человека; антитела к GAD обнаруживаются у 80-90% больных с впервые выявленным СД 1 типа) [25,29,30,34,43]. У больных с недавно выявленным СД данного типа, имеющих антитела к GAD (65), отмечался повышенный Т-клеточный ответ на CBV-4 [25]. В сыворотке детей с впервые выявленным СД 1 типа в 5-11 раз чаще обнаруживалась РНК энтеровирусов, чем в контрольной группе [30,34]. В эксперименте получена модель СД при инфицировании вирусами Коксаки [37]. М. Roivainen и соавт. (2000) заражали вирусами Коксаки В3, В4, В5 и А9 Р-клетки островков поджелудочной железы человека. Все вирусы прекрасно реплицировались в Р-клетках, но только вирусы группы В вызвали их гибель. Через неделю после заражения культуры р-клеток, их инсулиновый ответ на глюкозу наиболее заметно снижался на воздействие CBV-5 и CBV-3, вызывал менее выраженное снижение - CBV-4, и ответ р-клеток не изменял - CAV-9. Также обстояло дело и с морфологическими характеристиками: CBV-5, в отличие от CAV-9, вызывал пикноз ядер, дефрагментацию ДНК и некроз р-клеток. Авторы заключают, что некоторые виды вирусов Коксаки могут вызывать повреждение Р-клеток островков поджелудочной железы человека [35].

Связь между развитием вирусных заболеваний печени и сахарного диабета отмечена клиницистами довольно давно. Так, В.В. Космачевский и соавт. (1967), В.Н. Комар (1973), М.Т. Ахметова (1976) и др. описали появление первых клинических признаков сахарного диабета в условиях

острого вирусного гепатита [4,9,10]. Авторы расценивали вирусный гепатит как манифестирующий фактор сахарного диабета.

В настоящее время практически во всех странах мира наблюдается тесная взаимосвязь между развитием вирусных гепатитов и сахарного диабета, отмечается более высокая (в 6-10 раз по сравнению с общей популяцией) частота встречаемости вирусных гепатитов у больных сахарным диабетом как первого, так и второго типов.

В последние годы особое внимание гепатологов сосредоточено на способности HBV и HCV к внепеченочной репликации и связанным с этим системным проявлениям инфекции. Репликация этих вирусов обнаружена в мононуклеарных клетках крови, фибробластах, клетках лимфоузлов, селезенки, костного мозга, в эндотелии сосудов, эпителии слизистых оболочек, в почках, надпочечниках, кишечнике, коже, нервных клетках [3]. Антигены HBV и ДНК HBV в репликативной и интегрированной формах обнаружены в ацинарных и эндокринных клетках поджелудочной железы, а HBsAg - в панкреатическом секрете [14,44].

В 1994 г. М.Е. Allison и соавт. в Великобритании изучали частоту встречаемости СД у больных с циррозами печени. Выяснено, что 50% больных HCV-индуцированным циррозом печени страдали СД, в то время как в группе сравнения у больных циррозом, не связанным с HCV-инфекцией СД наблюдался только у 9% больных ($p < 0,0001$) [18].

R. Simo и соавт. (Испания, 1996) обследовали 176 больных СД 1 и 2 типов и 6172 - здоровых донора. Распространенность HCV была достоверно выше в группе больных СД (11,2%, против 2,5%, $p < 0,001$). Авторы делают вывод, что HCV может играть главную роль в развитии СД, так как другие факторы риска (пол, возраст, тип диабета, длительность заболевания, вид терапии, поздние диабетические осложнения, предшествующие гемотрансфузии, внутривенное введение лекарств, частота госпитализаций, большие хирургические вмешательства и нарушенные функциональные печеночные тесты) не имели статистически значимой связи с развитием СД [38].

В Египте, по данным А.Р. el-Zayadi и соавт. (1998), HCV-серопозитивные больные в 3 раза чаще страдали СД, чем HCV-серонегативные, из чего авторы делают вывод, что островковые Р-клетки могут быть экстрагепатическими мишенями HCV [22].

В Греции С. Labropoulou-Karatza и соавт. (1999) исследовали распространенность СД у взрослых больных р-талассемией и хроническим гепатитом С. Показатель распространенности СД в этой группе больных составил 45,3%, что почти в 4 раза выше, чем у больных Р-талассемией, не инфицированных HCV ($p < 0,001$) [28].

В Италии S. Caronia и соавт. (1999) провели ретроспективное исследование частоты встречаемости СД 2 типа (ИНСД) у 151 больного с HCV-индуцированным и 181 - с HBV-индуцированным

циррозом печени. Распространенность СД 2 типа была выше при HCV-инфекции (23,6%, против 9,4%, $p = 0,0002$), что позволило авторам подтвердить связь развития СД 2 типа с инфекцией HCV [21].

В США А.Л. Mason и соавт. (1999) при ретроспективном анализе данных 1117 больных с хроническими вирусными гепатитами выявили СД в 21% HCV-инфицированных и 12% - HBV-инфицированных ($p = 0,0004$). В мультивариантном анализе было подтверждено, что HCV является независимым фактором риска развития СД. В когорте из 594 больных СД инфекция HCV обнаружена в 4,2% случаев, в контрольной же когорте из 377 больных с патологией щитовидной железы - в 1,6% ($p = 0,02$). По мнению авторов, между развитием СД и HCV, особенно, генотипом 2а, существует тесная взаимосвязь [31].

В Израиле Н. Knobler и соавт. (2000) провели контролируемое исследование, посвященное риску развития СД 2 типа у больных с хроническими вирусными гепатитами. В группе больных с HCV-инфекцией СД 2 типа был выявлен в 15% случаев, в группе HBV-инфицированных - в 12%, в контрольной же группе, не имевших заболеваний печени - в 5,6% ($p < 0,001$) [26].

В США N.N. Zein и соавт. (2000) изучали распространенность СД у больных с терминальным циррозом печени, вызванным HCV, алкоголем или холестатическими заболеваниями (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит). Риск развития СД был достоверно выше у больных с HCV-индуцированным (25%) и алкогольным циррозами (19%), частота встречаемости СД среди больных с холестатическим циррозом (1,3%) не отличалась от таковой в общей популяции. Дополнительные провоцирующие факторы (пол, возраст, индекс массы тела, коинфекция HGV, генотип HCV или HLA DR3/DR4) не объясняли повышенного риска развития СД у больных с гепатитом С [45].

Аналогичное исследование было проведено в 2000 г. в Канаде. D.L. Vigan и соавт., которые сравнили распространенность СД при HCV-, HBV- и холестаза-индуцированных терминальных циррозах до- и после трансплантации печени. До трансплантации частота встречаемости СД была достоверно выше в группе HCV-инфекции (29%) по сравнению с HBV (6%) и холестатическим циррозом (4%) ($p < 0,001$). Через год после трансплантации это соотношение сохранялось: 37%, 10% и 5% соответственно ($p < 0,001$), хотя общая доза полученных глюкокортикостероидов была статистически значимо ниже в группе HCV по сравнению с холестатическим циррозом. В мультивариантном анализе независимыми факторами риска развития СД после трансплантации печени были HCV-индуцированная печеночная недостаточность ($p = 0,002$); СД до трансплантации ($p < 0,0001$) и мужской пол ($p = 0,019$). В группе HCV-цирроза и после трансплантации печени продолжалось увеличение доли больных с СД (че-

рез 5 лет она составила 41%). Следовательно, высокая распространенность СД у реципиентов печени с HCV-индуцированной печеночной недостаточностью имело место как до-, так и после трансплантации [20].

На фоне многочисленных данных о тесной взаимосвязи вирусов гепатита и СД имеются отдельные противоположного плана сообщения, не подтверждающие выше изложенных наблюдений. Так в Греции, А. Sotiropoulos и соавт. (1999) обследовали 423 больного с СД 1 и 2 типов, при этом антитела к HCV обнаружили лишь в 1.65% случаев, независимо от типа диабета [39].

Из работ, посвященных изучению роли других гепатотропных вирусов в развитии СД, нам встретилась лишь одна, в которой изучалась инфицированность вирусом ТТ больных, находящихся на гемодиализе. Обнаружено, что у этих больных распространенность ТТВ составила 28% (против 5,3% в контрольной группе доноров), у больных с сопутствующим СД распространенность ТТВ-инфекции была выше. Кроме того, у больных СД без сопутствующих заболеваний почек распространенность ТТВ-инфекции также была высокой (50%) [23].

Итак, в последние годы получены большинством исследователей неопровержимые данные о более высокой распространенности СД 1 и 2 типов у больных, страдающих вирусными заболеваниями печени. На 10 Международном симпозиуме по вирусным гепатитам и заболеваниям печени (Атланта, США, 2000) было сообщено о связи СД 2 типа у взрослых с вирусом гепатита С. В период с 1988 по 1994 гг. в США было обследовано 9841 человек, и показано, что инфицированные HCV имеют в 4 раза большую вероятность разви-

тия СД 2 типа по сравнению с неинфицированными. Точные механизмы такого воздействия вируса гепатита на функции поджелудочной железы неизвестны, однако было рекомендовано профилактическое исследование маркеров гепатитов у больных СД, а у инфицированных HCV - выявление нарушений углеводного обмена.

Считается, что основными факторами повышенного риска заболевания гепатитом больных СД являются: 1) снижение резистентности к инфекции в результате ослабления клеточного иммунитета у больных СД; 2) пребывание в больнице, инъекции инсулина, взятие крови и другие медицинские манипуляции, объясняющие причины более частого обнаружения HBsAg, других маркеров HBV-, HCV-инфекции и прочих гепатитов у больных СД 1 типа. Логично было бы ожидать более высокую распространенность вирусных гепатитов у больных СД, получающих инсулин. Однако существует немало сообщений, в которых значительно чаще вирусные гепатиты имеют место у больных, получающих пероральные противодиабетические препараты [36,32,40].

Таким образом, объяснить только повышенным риском парентерального заражения наблюдаемое более высокое распространение вирусных гепатитов у больных СД не представляется возможным. Кроме того, эта гипотеза не объясняет и регистрируемый высокий риск развития СД у больных вирусными гепатитами. По-видимому, гепатотропные вирусы имеют и другие точки приложения довольно большое значение в патогенезе СД 1 и 2 типов, которые до настоящего момента окончательно не выяснены и диктуют дальнейших исследований.

ROLE OF HEPATOTROPIC VIRUSES IN PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS

L.Yu. Hamnueva, I.V. Malov, A.V. Davydova, L.S. Andreeva, O.V. Shagun

(Irkutsk State Medical University)

Diabetes mellitus and virus hepatitis are the actual problem of public health services. In many countries of the world the link between these diseases is marked. The prevalence of diabetes mellitus in patients with virus hepatitis is 6-10 times higher, than in common population. The mechanisms of this interaction are not determined and require further analysis. In the review the modern data of epidemiology and correlation between diabetes mellitus and viral hepatitis are presented.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Хроническая HBV-инфекция // Клин. медицина. - 2002. - №4. - С.20-26.
2. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринол. - 2002. - Т.48. №3. - С.31-37.
3. Апросина З.Г. Патогенез хронического гепатита В / З.Г. Апросина, В.В. Серов // Архив патологии. - 2001. - №2. - С.58-62.
4. Ахметова М.Т. Клиника вирусного гепатита у больных сахарным диабетом // Казан. мед. журн. - 1976. - Т.57, №4. - С.345-346.
5. Балаян М.С. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты / М.С. Балаян, М.И. Михайлов. - М.: Амипресс, 1999.-С.28-29.
6. Дедов И.И. Введение в диабетологию / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. - М.: Медицина, 1998. - С.438-470.
7. Ивашкин В.Т. Клиническая гепатология сегодня и завтра. / В.Т. Ивашкин, А.О. Бусеров // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - №1. - С.4-9.
8. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н.Т. Старковой. - М.: Медицина. 1991. -С.192-198.
9. Комар В.И. К клинике вирусного гепатита у больных сахарным диабетом / В.И. Комар, С.Б. Юшкевич // Здоровоохранение Белоруссии. - 1973. - №5. - С.25-26.
10. Космачевский В.В. Клиническая характеристика эпидемического гепатита у больных сахарным диабетом / В.В. Космачевский, О. М. Крылова // Терапевт. архив. - 1967. - №3. - С.40-44.

11. Михайлов М.И. Гепатит G - проблемы изучения // *Вир. гепатиты: достижения и перспективы.* - 1997. - №1. - С.3-11.
12. Мкртумян А.М. Профилактика сахарного диабета типа 2 // *Лечащий врач.* - 2002. - №5. - С. 12-17.
13. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации // *Мед. кафедра.* - 2002. - №2. - С. 18-22.
14. Подымова С.Д. Лечение рефероном сочетанных вирусных поражений печени и поджелудочной железы / С.Д. Подымова, Т.Н. Постникова, Н.Н. Серов и др. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 1998. - №4. - С.44-47.
15. Серов В.В. Иммунопатология хронических вирусных заболеваний печени / В.В. Серов, Н.А. Мухин // *Арх. патологии.* - 2000. - №6. - С.44-47.
16. Шестакова М.В. Роль постпрандиальной гипергликемии как фактора риска осложнений диабета 2 типа: эффект натеглинида (Старликса) / М.В. Шестакова, С.В. Моисеев // *Клин. фармакол. и терапия.* - 2001. - Т. 10, №2. - С.85-88.
17. Ястребова О.Н. Гепатит С: Информационно-методическое пособие / Новосибирск: "Вектор-Бест". 28 с.
18. Allison M.E. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population / M.E. Allison, T. Wreghitt, C.R. Palmer et al. // *J. Hepatol.* - 1994. - Vol.21, N.6. - P.1 135-1139.
19. Berg T. Hepatitis G virus (HGV) infection in blood donors and recipients with high risk of parenteral exposure / T. Berg, H.G. Heuft, E. Schreier et al. // *J. Hepatol.* - 1997 - Vol.26, N. 1. - P.202.
20. Bigam D.L. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantstion / D.E. Bigam, J.J. Pennigton, A. Carpentier et al. // *Hepatology.* - 2000.-Vol.32.-P.87-90.
21. Caronia S. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / S. Caronia, K. Taylor, L. Pagliaro et al. // *Hepatology.* - 1999. - Vol.30, N.4. - P.1059-1063.
22. El-Zayadi A.R. Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus / A.R. el-Zayadi, O.E. Selim, H. Hamdy et al. // *Trop. Gastroenterol.* - 1998. - Vol.19, N.4. - P.141-144.
23. Gallian P. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors / P. Gallian, Y. Berland, M. Olmer et al. // *J. Clin. Microbiol.* - 1999. - Vol.37, N.8. - P.2538-2542.
24. Kim J.P. Hepatitis G virus (HGV) a new hepatitis virus associated with human hepatitis / J.P. Kim, J. Linnen, A. Wages et al. // *J. Hepatol.* - 1995. - Vol.23, N.1. - P.1-78.
25. Klemetti P. Relation between T-cell responses to glutamate decarboxylase and coxsackievirus B4 in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / P. Klemetti, H. Hyoty, M. Roivainen et al. // *J. Clin. Virol.* - 1999. - Vol.14, N.2. - P.95-105.
26. Knobler H. Increased risk of type 2 diabetes in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection / H. Knobler, R. Schihmanter, A. Zifroni // *Mayo. Clin. Proc.* - 2000. - Vol.75, N.4. - P.335-359.
27. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes // *Diabetes.* - 1999. - Vol.48. - P.937-942.
28. Labropoulou-Karatza C. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C / C. Labropoulou-Karatza, C. Goritsas, H. Fragopanagou et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1999. - Vol.11, N.9. - P. 1033-1036.
29. Lonnort M. Antibody cross-reactivity induced by the homologous regions in glutamic acid decarboxylase (GAD65) and 2C protein of coxsackievirus B4 / M. Lonnort, H. Hyoty, M Knip et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 1996. - Vol.104, N.3. - P.398-405.
30. Lonnort M. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes: a prospective study / M. Lonnort, K. Salminen, M Knip et al. // *J. Med. Virol.* - 2000. - Vol.61, N.2. - P.214-220.
31. Mason A.L. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / A.L. Mason, J.Y. Lau, N. Hoang et al. // *Hepatology.* - 1999. - Vol.29, N.2. -P.328-333.
32. Mels G.C. Role of hepatitis B virus infection in chronic liver disease in diabetic patients: a case-control study / G.C. Mels, G. Bettale, G. Bellatti et al. // *Acta. Diabetol. Lat.* - 1986. - Vol.23, N.1. - P.29-34.
33. Mphahlele J. Prevalence of hepatitis G viremia in South Africa / J. Mphahlele, S. Aspinall, W. Carman // *J. Hepatol.* - 1997. - Vol.26, N.1. - P.205.
34. Nairn C. Enterovirus variants in the serum of children at the onset of type 1 diabetes mellitus / C. Nairn, D.N. Galbraith, K.W. Taylor et al. // *Diabet. Med.* - 1999. - Vol.16, N.6. - P.509-513.
35. Roivainen M. Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic beta-cells / M. Roivainen, S. Rasilainen, P. Ylipaasto et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2000. - Vol.85, N. 1. - P.432-440.
36. Savognone E. Hepatitis B virus in diabetic patients / E. Savognone, V. Caruso, P. Mondello et al. // *Acta. Diabetol. Lat.* - 1980. - Vol.17. - P.207-21 1.
37. Sevilla N. Virus-induced diabetes in a transgenic model: role of cross-reacting viruses and quantitation of effector T-cells needed to cause disease / N. Sevilla, D. Homann, M. von Herrath et al. // *J. Virol.* - 2000. - Vol.74, N.7. - P.3284-3292.
38. Simo R. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients / R. Simo, C. Hernandez, J. Genesca et al. // *Diabetes Care.* - 1996. - Vol.19, N.9. - P.998-1000.
39. Sotiropoulos A. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients / A. Sotiropoulos, T.A. Peppas, E. Skliros et al. // *Diabet. Med.* - 1999. - Vol.16, N.3.-P.250-252.
40. Spano C. Hepatitis B virus markers in diabetic patients / C. Spano, S. Patti, P. Mondello et al. // *Infection.* - 1980. -N.5. - P.219-220.
41. Tomer Y. Infections and autoimmune endocrine disease / Y. Tomer, T.F. Davies // *Ballieres Clin. Endocrinol. Metabol.* - 1995. - Vol.9, N.1. - P.47-70.
42. Von Herrath M.G. Role of virus in the loss of tolerance to self-antigen and in autoimmune diseases / M.G. von Herrath, M.B. Oldstone // *Tronds Microbiol.* - 1995. - Vol.3, N. 1 I. - P.424-430.
43. Vreugdenhil G.R. Analysis of antibody responses against coxsackievirus B4 protein 2C and the diabetes autoantigen GAD(65) / G.R. Vreugdenhil, M.R. Batsra, H.I. Aanstoot et al. // *J. Med. Virol.* - 1999. - Vol.59, N.2,- P.256-261.
44. Yoffe B. Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection / B. Yoffe, D.K. Burns, H.S. Bhaff et al. // *Hepatology.* - 1990. - Vol.12, N.2. - P. 187-192.
45. Zein N.N. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol and cholestatic disease / N.N. Zein, A.S. Abdulkarim, R.H. Wiesner et al. // *J. Hepatol.* - 2000. - Vol.32, N.2,-P.209-217.