

Предиктивная значимость генотипа HLA-DQ2.2 для детей с целиакией

© Н.С. ШАПОВАЛОВА^{1*}, В.П. НОВИКОВА¹, д.м.н., проф. М.О. РЕВНОВА¹, д.м.н., проф. Р.А. НАСЫРОВ¹, д.м.н., проф. С.В. ЛАПИН², к.м.н. И.В. ХОЛОПОВА², к.ф.-м.н. К.А. КЛИКУНОВА¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время предпринимают попытки выявить взаимосвязь между генотипом пациентов с целиакией и тяжестью и течением заболевания.

Цель исследования — изучить серологические и морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК) у детей с целиакией, имеющих генотип DQ2.2.

Материал и методы. Обследованы 47 детей, которым диагноз целиакия верифицирован согласно критериям ESPHGAN. У всех детей определены антитела к тканевой трансглутаминазе-2 (ТТГ) и деамидированным пептидам глиадина, выполнены морфометрическое исследование биоптатов СОДПК и генотипирование. По результатам генотипирования дети были разделены на две группы: 1-ю группу составили 18 детей с генотипом DQ2.2; 2-ю группу — 29 детей с другими генотипами.

Результаты. Повышение антител к ТТГ наблюдалось у всех больных в 1-й группе. Причем умеренное повышение в 1-й группе составило 55,6%, а во 2-й — 27,6% ($p=0,07$). Наблюдался значительно повышенный уровень антител к ТТГ в 1-й группе — 44,4% (во 2-й — 3,4%; $p=0,001$). Кроме того, морфологические изменения СОДПК, соответствующие степени атрофии Marsh 3b, чаще наблюдались в 1-й группе — 27,8%, чем во 2-й — 0% ($p=0,006$). Морфометрические показатели СОДПК в 1-й группе демонстрировали более выраженные атрофические изменения.

Заключение. Предполагается, что выявление генотипа DQ2.2 может служить прогностическим фактором более выраженных серологических (значительное повышение уровня антител к ТТГ-2) и морфологических изменений при целиакии у детей.

Ключевые слова: целиакия, HLA-DQ2.2, тканевая трансглутаминаза.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Шапвалова Н.С. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natasunday@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0364-6785>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шапвалова Н.С., Новикова В.П., Ревна М.О., Насыров Р.А., Лапин С.В., Холопова И.В., Кликунова К.А. Предиктивная значимость генотипа HLA-DQ2.2 для детей с целиакией. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(4):6-10. <https://doi.org/10.17116/dokgastro201870416>

Predictive significance of HLA-DQ2.2 genotype for children with celiac disease

© N.S. SHAPOVALOVA^{1*}, V.P. NOVIKOVA¹, M.O. REVNOVA¹, R.A. NASYROV¹, S.V. LAPIN², I.V. KHOLOPOVA², K.A. KLIKUNOVA¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical, Russia, 194044, St. Petersburg, St. Litovskaya 2;

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, 197022, St. Petersburg, St. Leo Tolstoy 6/8

ABSTRACT

Currently, there are attempts to reveal the correlation between genotype of patients with celiac disease (CD) and severity/course of disease.

Aim — to analyze serological and morphological features of duodenal mucous membrane in CD children with DQ2.2 genotype.

Material and methods. There were 47 children with CD diagnosed according to ESPHGAN criteria. In all children, antibodies to tissue transglutaminase-2 (TTG) and deamidated gliadin peptide were determined, morphometric study of duodenal mucous membrane specimens and genotyping were carried out. Children were divided into two groups depending on genotype: group I consisted of 18 children with DQ2.2 genotype, group II — 29 children with other genotypes.

Results. Increased level of TTG antibodies was observed in all patients in group I. Moderate increase was noted in 55.6% of group I and in 27.6% of group II ($p=0.07$); significant elevation occurred in 44.4% of group I and in 3.4% of group II ($p=0.001$). In addition, duodenal mucous membrane atrophy Marsh 3b was more common in group I (27.8%) compared with group II (0%, $p=0.006$). Group I was characterized by more severe atrophic changes of duodenal mucous membrane.

Conclusion. It is assumed that DQ2.2 genotype may be considered as a predictor of more severe serological (significant increase of TTG-2 antibodies) and morphological changes in children with CD.

Keywords: celiac disease, HLA-DQ2.2, tissue transglutaminase.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

*Shapovalova N.S. St. Petersburg State Pediatric Medical, Russia; e-mail: natasunday@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0364-6785>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shapovalova NS, Novikova VP, Revnova MO, Nasyrov RA, Lapin SV, Kholopova IV, Klikunova KA. Predictive significance of HLA-DQ2.2 genotype for children with celiac disease. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2018;7(4):6-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro201870416>

Целиакия является системным аутоиммунным заболеванием, индуцированным нарушением толерантности к глютену, развивающимся у генетически предрасположенных лиц [1, 2]. Встречаясь с частотой приблизительно 1:100—1:50 среди населения западного мира, целиакия входит в число самых распространенных генетических заболеваний [3]. Она ассоциируется с обширным наследственным гаплотипом HLA II класса, который наблюдается у 96—99% больных. Главными являются HLA-DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) примерно у 88% пациентов, HLA-DQ2.2 (DQA1*02/DQB1*02) приблизительно у 4% и/или HLA-DQ8 (DQA1*03/DQB1*03: 02) у 6% [4]. Немногие пациенты с целиакией, которые не являются носителями DQ2.5, DQ2.2 или DQ8, чаще всего имеют DQ7.5 (DQA1*05, DQB1*03: 01) [1]. В некоторых исследованиях отмечают, что больные целиакией могут иметь лишь половину гена DQ2, часто DQB1*02 [5]. Известно также, что все эти гены связаны с различным риском развития заболевания; наибольший риск целиакии (1:10) связан с сочетанием DQ2.5/DQ2.2 [6]. Влияние генов на течение и тяжесть заболевания полностью не изучено; результаты исследований неоднозначны. Изучается клиническая значимость генов DQ2.5 и DQ2.2, так называемый доза-эффект генов (*gene dosage effect*). Отмечено 5-кратное повышение риска целиакии у лиц со второй аллелью DQB1*02 [7]. В ряде исследований показано, что CD4+ хелперный ответ Т-клеток у DQB1*02 гомозиготных пациентов сильнее, чем реакция у гетерозиготных [8]. Более того, гомозиготность DQB1*02 может быть ассоциирована с более молодым возрастом дебюта целиакии и более тяжелой клинической картиной, включая рефрактерную форму [9, 10]. Эпитопы деамидированных пептидов глиадина связываются с участками молекул DQ и способствуют прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов, запуская аутоиммунную реакцию. Авторы недавних исследований показали, что глютен-реактивные CD4+ Т-клетки кишки больных целиакией с генотипом DQ2.2 распознают эпитопы, отличные от таковых у пациентов с генотипом DQ2.5, эти DQ молекулы выбирают разные пептиды для антиген-презентации [1].

Цель исследования — изучить серологические и морфологические особенности целиакии у детей с HLA-DQ2.2 генотипом.

Материал и методы

Нами были обследованы 47 детей с целиакией в возрасте от 3 до 17 лет с различными формами заболевания. Диагноз был поставлен на основании критериев ESPHGAN [2]. 1-ю группу составили пациенты с генотипом DQ2.2 ($n=18$), 2-ю (группу сравнения) — пациенты с другими генотипами ($n=29$). Всем больным проведено серологическое исследование. Антитела к тканевой трансглутаминазе-2 (ТТГ) *IgA*, *IgG* определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов реактивов Anti-Tissue Transglutaminase ELISA («EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostica AG», Германия). Уровень антител обозначали условными единицами RU (relative units)/ml (Ед/мл), с нормальными показателями менее 20 Ед/мл при возможности определения в диапазоне 2—200 Ед/мл. Антитела к деамидированным пептидам глиадина *IgG* определялись в плазме крови методом ИФА (ELISA) при помощи наборов реактивов GAF-3X («EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostica AG», Германия). Уровень антител обозначали условными единицами RU (relative units)/ml (Ед/мл), с нормальными показателями менее 25 Ед/мл при возможности определения в диапазоне 2—200 Ед/мл. Показатели более 200 Ед/мл не имели точного цифрового определения. Такое повышение условно мы называли «значительным».

Анализ серологической активности у пациентов, обследованных повторно, учитывал данные до назначения безглютеновой диеты (БГД).

HLA-генотипирование локусов DQA1 и DQB1 проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени при помощи наборов комплектов реагентов: HLA-ДНК-ТЕХ (HLA-DQA) и ДНК-ТЕХ (HLA-DQB) («ДНК-Технология», Россия). Исследование было выполнено в Лаборатории аутоиммунных заболеваний (ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова») врачом-лаборантом И.В. Холоповой.

Таблица 1. Данные морфометрического исследования СОДК

Table 1. Morphometric data of duodenal mucous membrane

| Показатель | 1-я группа (95% ДИ; в мкм) | 2-я группа (95% ДИ; в мкм) | Критерий Стьюдента, <i>p</i> |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Толщина слизистой оболочки средняя | 587,14 (554,53—619,76) | 622,22 (593,90—650,54) | 0,009 |
| Высота ворсин средняя | 359,43 (314,96—403,89) | 416,81 (389,74—443,89) | 0,005 |
| Глубина крипт средняя | 212,57 (183,53—241,61) | 189,00 (180,22—197,78) | 0,016 |
| Отношение ворсина/крипта | 1,7932 (1,4457—2,1407) | 2,2264 (2,0654—2,3873) | 0,010 |
| Толщина ворсин средняя | 135,14 (123,53—146,76) | 120,67 (114,87—126,47) | 0,012 |
| МЭЛ среднее | 22,557 (15,023—30,091) | 15,496 (12,236—18,757) | 0,012 |

Таблица 2. Классификация по Marsh

Table 2. Marsh classification

| Категория | 1-я группа (<i>n</i> =18), абс. (%) | 2-я группа (<i>n</i> =29), абс. (%) | Точный критерий Фишера, <i>p</i> |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Marsh 1 | 2 (11,1) | 4 (13,8) | 0,74 |
| Marsh 2 | 5 (27,8) | 13 (44,8) | 0,16 |
| Marsh 3a | 5 (27,8) | 12 (41,4) | 0,26 |
| Marsh 3b | 5 (27,8) | 0 | 0,006 |
| Marsh 3c | 1 (5,6) | 0 | 0,391 |

Морфометрическое исследование биоптатов слизистой тонкой кишки было проведено на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО СПбГПМУ к.м.н. О.Л. Красногорской. Определялись следующие показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК): толщина СОДПК от собственной мышечной пластинки СО до верхушек ворсинок всасывающего эпителия (в мкм); высота ворсин от основания до верхушки (в мкм); глубина крипт от наружного края устья до дна по базальной мембране (в мкм); отношение высота ворсин/глубина крипт (в мкм); ширина ворсин по их поперечнику от краев стенок в области верхушки (в мкм); количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на 100 эпителиоцитов. Гистологическая оценка степени повреждения слизистой тонкой кишки проведена по классификации Марш (Marsh) в модификации Oberhuber.

В статистическом анализе использована программа IBM SPSS Statistics 23. Среднее рассчитывалось с 95% доверительным интервалом (ДИ), с указанием верхней и нижней границ, медианы, среднеквадратичного отклонения. Для анализа серологического исследования использовался точный критерий Фишера (значимость $p < 0,05$). Для описания морфометрии применялся критерий для независимых выборок: равенства дисперсий Ливиня, рассчитывался *t*-критерий для равенства средних Стьюдента (значимость двусторонняя, $p < 0,05$).

Результаты

Средний возраст детей в 1-й группе составил 6,83 года (95% ДИ 4,92—8,75; М 5,50), во 2-й — 9,17 года (95% ДИ 7,11—11,23; М 7,00; $p = 0,091$).

Целиакия была представлена типичной формой у 76,6% обследованных пациентов и атипичной — у 23,4% больных. Статистически значимых различий между группами не обнаружено: типичная форма (83,3 и 72,4%; $p = 0,492$) и атипичная (16,7 и 27,6%; $p = 0,492$) выявлялись одинаково часто. Впервые выявленных больных количественно было больше в 1-й группе (66,7% против 33,3%; $p = 0,01$), а соблюдающих БГД — во 2-й (34,5% против 65,5%; $p = 0,01$).

Серологическое исследование

Повышенный уровень антител к деамидированным пептидам глиаина (ДПГ) одинаково часто выявляли в обеих группах (63,2 и 79,3%; $p = 0,16$). Повышение антител ТТГ наблюдалось у всех больных в 1-й группе. Умеренное повышение отмечено у 55,6% больных 1-й группы и у 27,6% — 2-й ($p = 0,07$). Значительное повышение антител к ТТГ в 1-й группе отмечено в 44,4% случаев, во 2-й — в 3,4% ($p = 0,001$).

Морфометрическое исследование

В 1-й группе отмечалось более выраженное повреждение СОДПК, что проявлялось различиями по основным показателям морфометрии: высота ворсин была ниже, глубина крипт больше, отношение ворсина/крипта меньше, количество МЭЛ больше; статистические различия между группами достоверны (табл. 1).

Степень атрофии по классификации Marsh в 1-й группе также была более выраженной (табл. 2).

В каждой из групп были выделены по две подгруппы: пациенты с впервые выявленным заболеванием (подгруппы 1.1 и 2.1) и соблюдавшие БГД (подгруппы 2.1 и 2.2).

В подгруппе пациентов с впервые выявленной целиакией для данных морфометрии сохраняется

Таблица 3. Данные морфометрического исследования СОДПК
Table 3. Morphometric data of duodenal mucous membrane

| Показатель | Подгруппа 1.1 (95% ДИ; в мкм) | Подгруппа 2.1 (95% ДИ; в мкм) | Критерий Стьюдента, <i>p</i> |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Толщина слизистой оболочки средняя | 536,66 (486,68—586,64) | 593,75 (540,32—647,17) | 0,105 |
| Высота ворсин средняя | 292,92 (225,69—360,13) | 374,22 (333,36—415,8) | 0,049 |
| Глубина крипт средняя | 241,70 (211,05—272,36) | 196,77 (180,98—212,56) | 0,017 |
| Отношение ворсина/крипта | 1,28 (0,94—1,61) | 1,90 (1,73—2,07) | 0,004 |
| Толщина ворсин средняя | 144,87 (126,96—162,78) | 124,75 (105,21—144,28) | 0,094 |
| МЭЛ среднее | 33,08 (25,11—41,05) | 22,02 (14,5029,54)— | 0,041 |

представленная ранее тенденция: более выраженные атрофические изменения в подгруппе 1.1 с генотипом DQ2.2 в сравнении с подгруппой 2.1 Данные приведены в **табл. 3**.

Среди детей, соблюдающих БГД (подгруппы 1.2 и 2.2), статистически значимой разницы по показателям морфометрии СОДПК не получено. Толщина слизистой оболочки средняя: в подгруппе 1.2 — 610 мкм (нижняя граница 560 мкм, верхняя 659 мкм, среднееквадратичное отклонение 46,9), в подгруппе 2.2 — 634 мкм (нижняя граница 599 мкм, верхняя 659 мкм, среднееквадратичное отклонение — 72,8; $p=0,455$). Высота ворсин средняя — 423 мкм (нижняя граница 382 мкм, верхняя граница 464 мкм, среднееквадратичное отклонение 38,8), в подгруппе 1.2 — 432 мкм (границы 398—465 мкм, среднееквадратичное отклонение 69,2; $p=0,767$). Глубина крипт средняя: в подгруппе 1.2 — 180 мкм (границы 166—193 мкм, среднееквадратичное отклонение 12,6), в подгруппе 2.2 — 184 мкм (границы 174—195 мкм, среднееквадратичное отклонение 21,9; $p=0,623$). Толщина ворсин средняя: в подгруппе 1.2 — 122 мкм (границы 114—130 мкм, среднееквадратичное отклонение 7,5), в подгруппе 2.2 — 118 мкм (границы 114—123 мкм, среднееквадратичное отклонение 9,4; $p=0,452$). МЭЛ среднее: в подгруппе 1.2 — 11,8 (нижняя граница 7,3, верхняя граница 16,3, среднееквадратичное отклонение 4,3), в подгруппе 2.2 — 12,6 (нижняя граница 10,15, верхняя граница 15,14, среднееквадратичное отклонение — 5,18; $p=0,722$).

Степень повреждения СОДПК по классификации Marsh представлена в группах без статистически значимой разницы: Marsh 1 в подгруппе 1.2 — 33,3%, в подгруппе 2.2 — 21,1% ($p=0,606$), Marsh 2 в подгруппе 2.1 — 66,7%, в подгруппе 2.2 — 63,2% ($p=1$), Marsh 3a только в подгруппе 2.2 — 15,8% ($p=0,55$).

Заключение

В группе детей с генотипом DQ2.2 чаще выявляли значительное повышение уровня антител к ТТГ. На современном этапе серологическое исследование при целиакии выполняет, помимо диагностической задачи, и прогностическую. Антитела к ТТГ признаны маркером кишечной атрофии [11]. Тяжелая кишечная атрофия (Marsh 3b,3c) наблюдалась исключительно в 1-й группе. Таким образом, генотип DQ2.2 имеет не только диагностическое, но и клиническое значение. У детей, соблюдающих БГД, восстанавливались морфометрические показатели СОДПК без статистической разницы между группами.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.Н., М.Р.
 Сбор и обработка материала — Н.Ш., С.Л., И.Х.
 Статистическая обработка данных — К.К.

Написание текста — Н.Ш., В.Н.

Редактирование — Р.Н.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bergsgen E, Dorum S, Magnus O, Nielsen A, Nielsen M, Nygard S, Buus S, de Souza GA, Sollid LM. Different binding motifs of the celiac disease-associated HLA molecules DQ2.5, DQ2.2, and DQ7.5 revealed by relative quantitative proteomics of endogenous peptide repertoires. *Immunogenetics*. 2015;67:73-84.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabj IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*. 2012;54(1):136-160.
- Parzanese I, Qehajaj D, Patricola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, Elli L, Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *WJGP*. 2017;8(2):27-38.
- Abraham G, Rohmer A, Tye-Din JA, Inouye M. Genomic prediction of celiac disease targeting HLA-positive individuals. *Genome Medicine*. 2015 Jul 16;7(1):72.
- Karell K1, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469-477.

6. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, de Almeida FC, Selleski N, de Medeiros Nóbrega YK. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Diseases*. 2016 Oct;6.
7. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, L. Melton J III, Kroning CM, El-Youssef M, Czaja AJ. HLA DQ Gene Dosage and Risk and Severity of Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 December; 5(12):1406-1412.
8. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, Spaenij L, Koning F. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:12390-12395.
9. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, Garcia-Urkiá N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:548-554.
10. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Pena AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:315-319.
11. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Холопова И.В. Генетические варианты HLA II класса DQ локуса при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией. *Медицинская иммунология*. 2015;17(SS):140.
Revnova MO, Novikova VP, Shapovalova NS, Kalinina EYu, Lapin SV, Kholopova IV. Genotypes of HLA II-DQ in children with celiac disease with high and low levels of tissue transglutaminase antibodies. *Med immunol*. 2015;17(SS):140. (In Russ).

Поступила 04.05.18

Received 04.05.18



Предлагаем вам сервисы фармацевтов на нашем сайте **www.vidal.ru** и мобильные приложения и электронную информацию для медицинских работников:

- Полный перечень компаний фармацевтического производства
- Подробные характеристики лекарственных препаратов: состав, форма выпуска
- Алгоритмы выбора лекарств для разных заболеваний
- Данные о побочных эффектах лекарственных препаратов
- Отзывы, отзывы КИМ, подделки, фальсификаты и контрафактные, копии препаратов для фармацевтов

Информация Справочник Фармацевтов для мобильных устройств

• **Мобильные приложения** разработаны на платформе устройств Android и iOS и позволяют работать с базой препаратов на смартфонах Android и iOS

■ **Мобильные приложения** позволяют: при необходимости получать информацию о препаратах, их составе, форме выпуска, фармакологическом действии, противопоказаниях и побочных эффектах, фармакодинамику, фармакокинетику, лекарственные взаимодействия, показания к применению, аналоги

■ **Мобильные приложения** позволяют получать и формировать отчеты о лекарственных препаратах

<http://www.vidal.ru/medinfo/mobile>



Информация Справочник Фармацевтов

■ **Справочник производителей** лекарственных препаратов, производителей препаратов в России (Финанс-ГП и/или производители иностранных компаний)

■ **Справочник препаратов** для оказания помощи при использовании лекарственных препаратов, включая их ИД

■ **Справочник лекарственных препаратов**

- препараты на основе витаминов
- препараты на основе лекарственных растений и биологически активных добавок
- препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы
- препараты для лечения заболеваний нервной системы
- препараты для лечения заболеваний органов дыхания
- препараты для лечения заболеваний органов зрения

Всего в справочнике фармации на сайте <http://www.vidal.ru/medinfo/mobile>