

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ CASE REPORTS

ПРИПОКРИВАЩИ СЕ АВТОИМУННИ ЧЕРНОДРОБНИ СИНДРОМИ – ПРЕДИМСТВА НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ТЕСТОВЕ ПРИ ДИАГНОСТИЦИРАНЕТО НА ЧЕТИРИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАЯ

Цв. Великова¹, Л. Кънчева², Е. Иванова-Тодорова³, К. Тумангелова-Юзеир³,
М. Петкова², Е. Красиминова³, А. Алексиев², Р. Николов², Д. Кюркчиев³ и Л. Матева²

¹Клинична имунология, УБ "Лозенец" – София

²Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Медицински университет – София

³Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски",

Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Медицински университет – София

OVERLAPPING AUTOIMMUNE LIVER SYNDROMES: THE ADVANTAGES OF IMMUNOLOGICAL TESTING IN DIAGNOSING OF FOUR CLINICAL CASES

Ts. Velikova¹, L. Kancheva², E. Ivanova-Todorova³, K. Tumangelova-Yuzeir³,
M. Petkova², E. Krasimirova³, A. Aleksiev², R. Nikolov², D. Kyurkchiev³ and L. Mateva²

¹Clinical Immunology, University Hospital „Lozenetz” – Sofia

²Clinic of Gastroenterology, University Hospital „Sv. Ivan Rilski”, Medical University – Sofia

³Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital “Sv. Ivan Rilski”,

Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University – Sofia

Резюме:

Автоимунните чернодробни заболявания, основно представени от автоимунен хепатит (АИХ), първичен билиарен холангит (ПБХ)/първична билиарна цироза (ПБЦ) и първичен склерозиращ холангит, могат да бъдат предизвикателство в клиничната практика. Едновременното наличие на повече от едно автоимунно заболяване, т.нар. припокриващи се синдроми, усложнява диагностичния процес. Представяме четири клинични случая на пациенти с предполагаеми автоимунни чернодробни заболявания, при които са проведени клинични, инструментални и лабораторни изследвания. Допълнително серумите на пациентите бяха тествани за наличието на антитела срещу антигладкомускулни (ASMA), антинуклеарни (ANA), антимитохондриални (AMA) и античернодробно-бъбречно-микрозомални (LKM) антитела чрез индиректна имунофлуоресценция, а при някои от тях и за допълнителни автоантитела чрез имуноблот. Първият случай е на 52-годишна жена с прутитус, умора, спленомегалия, нискостепенни варици на хранопровода, повишени нива на аминотрансферазите и холестазиите ензими. Биопсията на черен дроб установи ПБЦ, докато имунологичното изследване разкри наличие на анти-LKM антитела (титър 1:320) с нормални нива на серумните имуноглобулини, което допълни диагнозата като припокриващ се синдром на ПБЦ с АИХ тип 2. Вторият и третият случай засягат 48- и 60-годишни жени, с водещ симптом тежка умора. Втората пациентка постъпва със стеатоза на черния дроб и имунологична констелация от повишени IgA, ANA (1:320), ASMA (1:160), наличие на анти-SLA/LP антитела и нормални аминотрансферази, което дефинира диагнозата като АИХ тип 1, насложен със стеатохепатит. Третият случай е пациентка с положителни анти-HCV антитела и повишени аминотрансферази, общ и директен билирубин и имуноглобулини (за сметка на IgG), установени във високи

<p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>титри ANA и ASMA. Така изложената комбинация постави диагнозата от АИХ тип 1, припокриващ се с HCV хроничен хепатит. Последният случай е 29-годишна жена с АИХ, припокриващ се с мезангиопролиферативен гломерулонефрит, идиопатична белодробна хипертония, подагра, положителна за ANA (1:1280), ASMA, анти-dsDNA антители, заедно с повишени серумни IgG и IgM. В заключение, когато диференциалната диагноза е затруднена, специализираният имунологичен анализ може да осигури предимства при диагностициране, разграничаване и проследяване на пациентите с припокриващи се автоимунни заболявания на черния дроб.</p> <p>автоимунен хепатит, първичен билиарен холангит, първична билиарна цироза, автоантитела, AMA-M2, LKM-1, SLA/LP</p> <p><i>Д-р Цветелина Великова, дм, Клинична имунология, УБ "Лозенец", ул. "Козяк" № 1, 1407 София, e-mail: tsvelikova@medfac.mu-sofia.bg</i></p>
<p>Abstract:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Autoimmune liver diseases, mainly represented by autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis/cirrhosis (PBC), and primary sclerosing cholangitis may be challenging in clinical practice. The simultaneous presence of more than one autoimmune disease, a.k.a. overlapping syndromes, complicates the diagnostic process. We present four clinical cases of patients with suspected autoimmune liver diseases, who underwent clinical, instrumental and laboratory investigations. Furthermore, we immunologically assessed the patients' sera for the presence of antibodies against anti-smooth muscle (ASMA), anti-nuclear (ANA), anti-mitochondrial (AMA) and anti-liver-kidney-microsome (LKM) antibodies by Indirect Immunofluorescence (IIF), as well as by immunoblot for some of the patients. The first case represents a 52-year-old woman with pruritus, fatigue, splenomegaly, esophageal varices, elevated aminotransferases and cholestatic enzymes. Along with the biopsy proven PBC, the immunological investigation revealed anti-LKM (1:320) antibodies along with normal levels of serum immunoglobulins which points to PBC-AIH type 2 overlap syndrome. The second and the third cases concern 48- and 60-year old women both with severe fatigue syndrome. The former presents with liver steatosis and immunological constellation of higher IgA, ANA (1:320), ASMA (1:160), anti-SLA/LP positive antibodies and normal aminotransferases which leads to the diagnosis of AIH type 1 overlapped with steatohepatitis. The latter was found positive for anti-HCV with elevated aminotransferases, total and direct bilirubin and serum immunoglobulins, notably IgG, as well as high titers of ANA and ASMA, establishing the diagnosis of AIH type 1 overlapping with HCV chronic hepatitis. The last case is about a 29-year woman with AIH overlapped with mesangioproliferative glomerulonephritis, idiopathic pulmonary hypertension, gout, positive for ANA (1:1280), ASMA, anti-dsDNA together with elevated serum IgG and IgM. When the differential diagnosis is challenging, a specialized immunological analysis may provide benefits in the diagnosing, subclassification and follow up the patients with overlapping liver autoimmune diseases.</p> <p>autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, autoantibodies, AMA-M2, LKM-1, SLA/LP</p> <p><i>Tsvetelina Velikova, MD, PhD, Clinical Immunology, University Hospital "Lozenetz", 1, Kozyak Str., Bg – 1407 Sofia, e-mail: tsvelikova@medfac.mu-sofia.bg</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Автоимунните чернодробни заболявания са със сравнително ниска честота, но водят до развитие на чернодробна цироза и смърт от чернодробна недостатъчност. Те включват триадата: автоимунен хепатит (АИХ), първичен би-

лиарен холангит (ПБХ)/първична билиарна цироза (ПБЦ) и първичен склерозиращ холангит, заедно с припокриващи се синдроми, които не са напълно проучени [1]. Честотата на АИХ сред кавказките популации е 0.1-1.9/100 000, а на ПБЦ – 2.3/10 000 [1]. Ранната диагностика на

тези заболявания и последващата навременна терапевтична интервенция чрез имunosупресия за АИХ и лечение с урзодезоксихолева киселина (UDCA) за ПБЦ може да контролира и забави прогресията на болестта [2].

Изследването на автоантитела при автоимунните чернодробни заболявания има валидирана роля при диагностицирането на тези пациенти, особено при болни с малко клинични прояви [1]. Предизвикателства при диагностицирането на автоимунните заболявания на черния дроб се коренят още в широката диференциална диагноза, необходимостта от високоспециализирани имунологични изследвания, както и наличието на припокриващи се синдроми. Данните сочат, че АИХ се припокрива с ПБЦ в 2-19% от случаите, при 7-14% от пациентите с първичен склерозиращ холангит, 11% от тези с хроничен хепатит С, 10% от пациентите с автоимунен холангит и 13% от тези с криптогенен хроничен хепатит [3]. Въпреки тези наблюдения обаче припокриващите се синдроми на автоимунни чернодробни заболявания са все още слабо характеризирани и трудни за диагностициране. Представяме четири клинични случая на пациенти с припокриващи се автоимунни чернодробни синдроми, постъпили в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ през 2016 г., наблюдайки на ролята на специализираните имунологични тестове, извършени в Лабораторията по клинична имунология на същата болница, при диагностицирането им.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИТЕ СЛУЧАИ

Клиничен случай 1

Представяме пациентка на 52 години, която постъпи за диагностично уточняване със следните симптоми: сърбеж и лющене на кожата, болки в дясно подреброе, лесна уморяемост, главоболие, безсъние и отслабване на тегло. Фамилната анамнеза разкри баща, починал от чернодробна цироза, и майка със сърдечно-съдови заболявания. Пациентката отрече наличие на рискови фактори, а като минало заболяване споделя уртикария без установена причина. Физикалният преглед разкри увеличени черен дроб (на 1 cm под ребрената дъга) и слезка (на 2 cm под ребрената дъга). Проведената гастроскопия установи нискостепенни варици на хранопровода, с начална портална гастропатия и два полипа на стомаха. Пациентката беше с ехографски данни за циротично променен черен дроб с изразена хетерогенност, както и сплено-

мегалия. Проведената биопсия на черен дроб и последващото хистологично изследване доказа ПБЦ. От лабораторните изследвания се установи следната констелация: завишени нива на гама-глутамил трансфераза (ГГТ) (202 U/L) и алкална фосфатаза (152 IU/L), нормални нива на аминотрансферазите, общ и директен билирубин, съхранена синтетична чернодробна функция. Специализираните имунологични изследвания показаха наличие на anti-LKM антитела във висок титър (1:320) при нормални нива на серумните имуноглобулини (IgG – 10.17 g/l, IgA – 2.77 g/l, IgM – 1.93 g/l), липса на антинуклеарни (ANA), антимитохондриални (AMA) и антинеурофилцитоплазмени (ANCA) антитела. Констелацията от клинични, инструментални, хистологични и лабораторни данни постави диагнозата AMA-негативна ПБЦ, а имунологичните изследвания допълниха с припокриващ се АИХ тип 2. Започна се лечение с Урзофалк, дозиран 15 mg/kg.

Клиничен случай 2

Касае се за жена на 51 години, оплакваща се от тежест в дясно подреброе, отпадналост и лесна уморяемост, отоци по подбедриците. Пациентката съобщи за придружаващи заболявания захарен диабет тип 2, артериална хипертония, тиреоидит на Хашимото, за които има и фамилна обремененост, както и пролапс на митралната клапа с митрална инсуфициенция. Болната представи документация за редица съпътстващи заболявания като гастро-езофагеална рефлуксна болест, хроничен гастродуоденит, *H. pylori* инфекция (лекарствено ерадикирана), след апендектомия и отстраняване кисти на яйчника, генерализирана остеоартроза. При проведената фиброколоноскопия е отстранен аденом с нискостепенна епителна дисплазия.

Физикалният преглед установи, че болната е в добро общо състояние, с болезнен при палпация корем на нивото на епигастриума и увеличен черен дроб (на 1 cm под ребрената дъга). Ехографското изследване на черния дроб потвърди хепатоспленомегалията и представи данни за изразена чернодробна стеатоза. Лабораторните изследвания, включващи чернодробни ензими, липиден профил и билирубин, не установиха абнормности, пациентката беше с негативни маркери за В и С-хепатит. За разлика от тях, имунологичните установиха следната констелация: завишен IgA (3.99 g/l), при нормални IgG (19.6 g/l) и IgM (0.97 g/l), наличие на ANA (1:320), ASMA (1:160), и анти-SLA/LP антитела,

без AMA, ANCA или анти-LKM антитела. Прие се диагноза стеатохепатит овърлап с АИХ тип 1. Пациентката беше насочена за оценка на сърдечно-съдовия риск, препоръчаха се диетичен и двигателен режим, прием на ненаситени мастни киселини и витамин Е във високи дози. Поради нормални нива на аминотрансферазите и липса на данни за напреднало чернодробно заболяване се прецени на този етап да не се провежда чернодробна биопсия, като пациентката ще се проследява клинично и имунологично в хода на терапията.

Клиничен случай 3

Третият случай се отнася до пациентка на 60 години с астено-адинамия, болки в интерфалангеалните стави на ръцете (отрицателна серология за ревматоиден артрит), амбулаторно установени положителни анти-HCV антитела и завишени аминотрансферази (до 2-3 пъти над ГРГ). Пациентката е с дългогодишна артериална хипертония, пушачка, отрича употребата на алкохол и други вредни навици. Фамилно обременена за колоректален карцином, карцином на гърдата, хипертонична и мозъчносъдова болест.

Физикалният преглед разкри засилена пигментация по кожата, наличие на съдови звезди, субиктерични склери, хепатомегалия. Ехографският преглед предостави данни за циротични промени в черния дроб, спленомегалия, оформена колатерална циркулация. Лабораторните изследвания установиха високи алкална фосфатаза (158 U/l), алфа-фетопротеин (172 IU/l), общ и директен билирубин (29/23 $\mu\text{mol/L}$), а имунологичните – многократно повишени нива на IgG (47 g/l), при нормални нива на IgM (1.13 g/l) и IgA (2.08 g/l), ANA (1:1280), ASMA (1:160), без наличие на AMA, ANCA, анти-LKM антитела. При пациентката имаше данни за вирусна репликация при установен генотип 1 HCV. Беше поставена диагноза чернодробна цироза вследствие на хроничен С вирусен хепатит, насложен с автоимунен хепатит. Прецени се да се започне с терапия за С вирусната инфекция поради умерената цитолитична активност, като биохимичното и имунологично проследяване ще определи необходимостта от имunosупресивна терапия на следващ етап.

Клиничен случай 4

Последният клиничен случай описва пациентка на 29 години, постъпила за уточняване на чернодробното заболяване при съпътстващ хроничен мезангиопролиферативен гломеруло-

нефрит със сегментни склеротични лезии и високостепенна протеинурия (3.25 g/24 h), идиопатична белодробна хипертония, установени положителни ANA (1:1280) и антитела срещу двойноверижна ДНК, без да покрива критериите за системен лупус. Пациентката е с добре контролирана артериална хипертония, подагра, след преживян в миналото белодробен тромбемболизъм, пушачка, отрича употреба на алкохол и други вредни навици.

В Клиниката по гастроентерология пациентката постъпи в добро общо състояние, като физикалният преглед установи остър чернодробен ръб с уплътнена консистенция.

Инструменталните изследвания потвърдиха оформена чернодробна цироза с портална хипертония – варици на хранопровода II-III ст. и портална гастропатия тип „змийска кожа“, наличие на малко количество асцит и перикарден излив. Лабораторните изследвания показаха нормални чернодробни ензими и билирубин, съхранена синтетична чернодробна функция (нормални стойности на албумина и INR), лекостепенна микроцитна анемия (MCV 78 fl., Hb 107 g/l, хематокрит 0.32). Изключиха се вирусни хепатити В и С, както и болест на Уилсън. От имунологичните изследвания се установиха ниски титри на ANA (1:160) и ASMA (1:40), при нормални нива на серумните имуноглобулини. Към комплекса от имунологични заболявания, които има пациентката, беше добавена и чернодробна цироза с вероятна автоимунна етиология. Изписа се диуретична терапия, на следващ етап ще се оцени порталната хипертония, имунологично и биохимично проследяване ще определи необходимостта от имunosупресивно лечение.

ОБСЪЖДАНЕ

Представените четири клинични случая на пациенти с автоимунни чернодробни заболявания показват значението на специализираните имунологични изследвания както за диагностиката, така и за бъдещото проследяване на тези пациенти. Особеност на четирите клинични случая е, че всички пациенти са от женски пол, което не е изненада предвид факта, че автоимунните заболявания, в т.ч. и чернодробните, са в пъти по-често срещани при жените.

Относно първия клиничен случай, разглеждайки само клинично-лабораторните и инструментални данни, диагнозата ПБЦ щеше да бъде поставена с голяма вероятност, особено въз основа на хистологичното изследване. То обаче показва данни, характерни само за ПБЦ, но не и

за хроничен АИХ. Допълването на диагнозата за АИХ беше направено благодарение на наличието на анти-LKM антителата, които класифицират хепатита като тип 2 [1]. Интересно още е, че антителата срещу LKM-1 се срещат само при 1% от възрастните пациенти с АИХ, а са по-чести при деца [4]. От друга страна, при тази пациентка липсваха характерните за заболяването АМА. Смята се, че около 5% от ПБЦ пациентите са АМА-негативни, но при тях могат да се наблюдават т.нар. ПБЦ-специфични ANA (антитела срещу Sp100, gp210, и др.) [5, 6]. Тези антитела биха могли да бъдат изследвани на имуноблот. Последващо имунологично и биохимично проследяване ще определи дали се налага допълнителна имunosупресивна терапия. Прогнозата при тази пациентка не е много добра, като при нея се очаква достигане до чернодробна недостатъчност с единствен лечебен избор чернодробна трансплантация.

При втората пациентка отново наблюдаваме значението на имунологичните изследвания, без които нямаше да бъде поставена диагноза АИХ тип 1. Наблягаме на този факт, тъй като клинични центрове и клиници в по-малки населени места в страната може да не разполагат с достъп до високоспециализирани имунологични лаборатории, което да затрудни диагнозата и съответно лекуващите лекари при лечението и проследяването на пациента. Наличието на ANA, ASMA и анти-SLA/LP антитела дефинира диагнозата като АИХ тип 1. Анти-SLA/LP антитела се откриват само при около 30% от пациентите с АИХ, но тяхната прогнозна стойност е 100% [1, 7]. Не на последно място бихме искали да обърнем внимание и на възможността АИХ да възникне на фона на стеатоза на черния дроб. При нея се наблюдава повишен оксидативен стрес, отделяне на ендотоксини, свободни радикали и цитокини, които водят до възпаление, оттам до повишена апоптоза и търновър на клетките, с предпоставки за освобождаване на собствени антигени и задействане на автоимунни механизми [8].

При третия клиничен случай, при оформена чернодробна цироза се установиха хроничен вирусен хепатит С и автоимунен хепатит. В миналото припокриването на тези заболявания е представлявало терапевтичен проблем, което вече не е фактор поради наличието на високоефективни безинтерферонов режим за лечение на хроничния вирусен хепатит С. След излекуване на С хепатита имунологичното и биохимичното проследяване ще определят дали се касае за

автоимунен феномен при хепатит С, или за съпътстващ автоимунен хепатит, налагащ провеждането на имunosупресивно лечение.

При пациентка номер четири бихме могли да очакваме развитие на лупус или друга автоимунна болест на фона на всички останали за сравнително ранната възраст от 29 години. При тази пациентка освен стриктно и редовно проследяване от гастроентеролог, ревматолог, пулмолог и т.н., препоръчваме и имунологично проследяване. Последното, освен рутинното изследване на автоантитела, би могло да бъде допълнено и с изследване на Т-лимфоцитните субпопулации, вкл. Т-регулаторните лимфоцити (Трег) в периферна кръв. Известно е, че дефекти в Трег клетките се наблюдават при т.нар. IPEX синдром, характеризиращ се с имунна дисрегулация, полиендокринопатия, ентеропатия и Х-свързано унаследяване [9], или при мутации в AIRE гена, който играе ключова роля при оформянето на централния имунологичен толеранс чрез негативната селекция на Т-клетките в тимуса, изграждането на тимусната микроархитектура и индуцирането на специфичната субпопулация от Трег лимфоцити [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Относително високият процент на припокриване между отделните автоимунни чернодробни заболявания, както и наличието на автоимунни феномени при други заболявания на черния дроб (стеатохепатит, хронични вирусни хепатити) може да създаде диагностични и терапевтични проблеми. Освен хистологичната и биохимичната оценка имунологичното изследване е ключово при тези болни за уточняване на диагнозата, прогнозата и терапевтичното поведение. Съвместното клинично, биохимично и имунологично проследяване могат да допринесат за оптимизиране на лечението и забавяне на прогресията на чернодробното заболяване.

Библиография

1. Toh BH. Diagnostic autoantibodies for autoimmune liver diseases. *Clin Translat Immunol*, 2017, 6:e139.
2. Fernandez MI, Hernández DR, Eugenio DEC et al. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Liver Diseases in a Tertiary Referral Center in Cuba. *Curr Therap Res*, 2017, 85:8-14.
3. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*, 2011, 54:374-385.
4. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(21):3374-3387.

5. Worman HJ, Courvalin JC. Antinuclear antibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*, 2003, 2:211-217.
6. Тумангелова-Юзеир К, Иванова-Тодорова И. Имунно-флуоресцентни образи според Международния консенсус за АНА светения – ICAP номенклатура и описание на класическите и приети до момента 29 типа светения. В: Имуннофлуоресцентно определяне на антинуклеарни антитела „Златният стандарт“ – Атлас. 1-во издание, под ред. на д-р Екатерина Иванова-Тодорова, Централна медицинска библиотека, София, стр. 52, 58.
7. Ballot E, Hombert JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol*, 2000, 33:208-215.
8. Takahashi A, Kazumichi A, Ohira H. Nonalcoholic Steatohepatitis-Autoimmune Hepatitis Overlap. In: Ohira H. (eds) *Autoimmune Liver Diseases*. Springer, Tokyo, 2014, 127-136.
9. Verbsky JW, Chatila TA. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-Related Disorders: an Evolving Web of Heritable Autoimmune Diseases. *Curr Opin Pediatr*, 2013, 25(6):708-714.
10. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*, 2016, 43:8-15.

Постъпила за печат на 30 април 2018 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2018

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	2	14
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	2	20
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакти:

Д. Андреева, Сн. Стоянова, Й. Везирова
 ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ
 (сградата пред Администрацията на Александровска болница)
 ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
 ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София
 ☎ 02 952-59-20, 02 952-05-15, 02 952-16-45, 02 952-23-93

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPBI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, ВИС код: BPBIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.