

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-3-80-86

КЛЕТОЧНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

А.В. Пинчук, Р.В. Сторожев, И.В. Дмитриев, Н.В. Шмарина, Г.А. Нefeldова, Р.Ш. Муслимов, Ю.С. Тетерин

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка значимости морфологического исследования слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки в диагностике отторжения панкреатодуоденального трансплантата. **Материалы и методы.** Пациенту 35 лет с терминальной стадией диабетической нефропатии была произведена сочетанная забрюшинная пересадка почки и поджелудочной железы с кишечным вариантом отведения панкреатического сока через междуоденальный анастомоз. Спустя 2 года при проведении эзофагогастроудоденоскопии мы выполнили гистологическое исследование слизистого слоя двенадцатиперстной кишки трансплантата. **Результаты.** Была диагностирована и морфологически верифицирована тяжелая степень клеточного отторжения панкреатодуоденального трансплантата. Обосновано и успешно проведено патогенетическое противокризовое лечение – пульс-терапия преднизолоном, с положительным клиническим эффектом. **Заключение.** На клиническом примере показана эффективность гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки панкреатодуоденального трансплантата в диагностике отторжения, возможность обосновать и успешно провести противокризовую терапию.

Ключевые слова: трансплантация поджелудочной железы, диагностика острого отторжения, биопсия панкреатодуоденального трансплантата.

CELLULAR REJECTION OF PANCREATODUODENAL GRAFT

A.V. Pinchuk, R.V. Storozhev, I.V. Dmitriev, N.V. Shmarina, G.A. Nefedova, R.Sh. Muslimov, Yu.S. Teterin

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Aim. The evaluation of donor's duodenum histological examination in diagnosis of pancreaticoduodenal graft rejection. **Materials and methods.** The 35-yo patient with terminal diabetic nephropathy undergone simultaneous retroperitoneal kidney and pancreas transplantation with enteric exocrine drainage of the graft via inter-duodenal anastomosis. When performing the esophagogastroduodenoscopy 2 years posttransplant we implemented histologic examination of the duodenum of the graft. **Results.** We diagnosed and verified severe cellular rejection of pancreaticoduodenal graft. Successful etiopathogenetic treatment of acute rejection of the graft (pulse therapy with glucocorticoids) was performed. **Discussion.** The diagnostic value of donor's duodenum morphological examination in the diagnosis of pancreaticoduodenal graft rejection, the efficacy of anti-rejection treatment were performed in this case.

Key words: pancreas transplantation, diagnosis of acute rejection, pancreaticoduodenal graft biopsy.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи клеточных технологий и технологический прогресс в сфере экзогенной инсулинотерапии, сочетанная трансплантация почки и

поджелудочной железы (СТП и ПЖ) все еще является безальтернативно лучшим методом лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД), осложненным терминальной хронической почечной недостаточностью [1]. Однако показатели выживаемости

Для корреспонденции: Сторожев Роман Васильевич. Адрес: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3. Тел. (905) 576-21-52. E-mail: storojevrv@sklif.mos.ru

For correspondence: Storozhev Roman Vasil'evich. Address: 129090, 3 Bol'shaya Sukharevskaya Square, Moscow, Russia. Tel. (905) 576-21-52. E-mail: storojevrv@sklif.mos.ru

трансплантатов и реципиентов существенно снижает уровень как хирургических, так и иммунологических послеоперационных осложнений [1–4]. Многолетнее совершенствование оперативной техники, использование новых антибактериальных препаратов и современных шовных материалов, накопленный опыт диагностики и коррекции способствовали заметному снижению частоты развития хирургических осложнений. К сожалению, уровень иммунологических осложнений – отторжения пересаженных органов – до сих пор остается относительно высоким [2–7]. В настоящее время не существует достоверных неинвазивных биомаркеров отторжения трансплантата поджелудочной железы (ТПЖ). Анти-HLA и анти-эндотелиальные антитела, мембранный гликопротеин CD30, лиганды 9 и 10 хемокина СХС, определение донор-специфичной Т-клеточной реактивности лишь в общих чертах способны охарактеризовать текущий иммунный статус реципиента и не могут служить надежным обоснованием для старта противокризисной терапии, а уж тем более для подбора ее оптимальной схемы [8]. Стойкое прогрессирующее повышение уровня гликемии как патогномичный симптом именно отторжения, а не, например, тромбоза ТПЖ, проявляется уже при необратимой, невосстановимой патологии трансплантата [9]. Большинство современных исследований, посвященных изучению морфологии ТПЖ, демонстрируют также весьма низкую специфичность использования панкреатических энзимов в качестве маркеров острого отторжения [10]. Чрескожная биопсия паренхимы ТПЖ, даже при использовании УЗИ- или КТ-наведения, сопряжена с высоким риском развития серьезных хирургических осложнений [8, 11, 12]. В то же время многие авторы рассматривают эндоскопическую биопсию слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки (ДПК) панкреатодуоденального трансплантата (ПДТ) в качестве менее инвазивной, а следовательно, более безопасной альтернативы [9]. В данной статье описан клинический случай изолированного клеточного отторжения ТПЖ в отдаленном периоде после сочетанной забрюшинной трансплантации почки и поджелудочной железы, а также интерпретированы результаты использованных методов диагностики и результаты проведенного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Реципиент

В июле 2013 г. пациенту 35 лет с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной диабетической нефропатией, была выполнена СТП и ПЖ. Тяжелое течение СД привело к развитию и прогрессированию вторичных диабетических осложнений – нефропатии, ретинопатии, полинейропатии, гастроэнтеропатии. На момент проведения опера-

ции длительность основного заболевания составляла 23 года, а терминальной почечной недостаточности – 4 года, в связи с чем пациент получал заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

Донор

Посмертным донором органов был 38-летний мужчина, смерть которого была констатирована на основании диагноза смерти мозга в исходе острого нарушения мозгового кровообращения.

Трансплантация

Трансплантация поджелудочной железы была выполнена с правосторонним забрюшинным расположением органа, формированием венозного оттока в систему нижней полой вены (кавальный венозный отток) и кишечным вариантом отведения панкреатического сока трансплантата через анастомоз между нижней горизонтальной порцией ДПК реципиента и культей ДПК ПДТ по типу «бок в бок» – так называемое дуоденальное дренирование ТПЖ. Трансплантат был локализован в оптимальном положении: головка ТПЖ ориентирована краниально, хвост низведен в каудальном направлении. Несовместимость по антигенам системы HLA составила: miss-match A – 1, miss-match B – 1 и miss-match Dr – 2. Холодовая ишемия почечного трансплантата составила 7,5 часа, трансплантата поджелудочной железы – 9 часов.

Иммуносупрессивная терапия

Согласно принятой в нашем лечебном учреждении клинической практике, пациенту была проведена индукционная иммуносупрессия ингибиторами рецепторов к интерлейкину-II (базиликсимаб) по стандартной схеме. В составе поддерживающей иммуносупрессивной терапии (ИСТ) мы традиционно использовали ингибиторы кальциневрина (такролимус), лимфоцитоселективные ингибиторы пуринового синтеза (микофеноловая кислота), а также низкие дозы глюкокортикоидов (метилпреднизолон).

Диагностика

Для оценки функции и состояния ТПЖ регулярно определяли уровень панкреатических энзимов, С-пептида, свободного инсулина, гликозилированного гемоглобина и глюкозы крови натощак. Для оценки функции почечного трансплантата – уровень сывороточного креатинина, скорость клубочковой фильтрации и суточную протеинурию. Кроме того, для оценки иммунологического статуса определяли уровень антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости (МНС). Для поддержания оптимального уровня иммуносупрессии регулярно определяли концентрацию такролимуса в крови реципиента.

В качестве скрининга рутинно выполняли УЗИ обоих трансплантатов (почки и панкреатодуоденального комплекса) каждые 1–2 дня для количественной и качественной оценки состояния паренхимы и показателей внутриорганной гемодинамики на фоне проводимого лечения. Для более точной и детальной оценки проводили компьютерную томографию с болюсным контрастным усилением.

Состояние донорской ДПК оценивали при эзофагогастродуоденоскопии, с обязательной эндоскопической биопсией слизистой оболочки донорской ДПК и ее дальнейшим гистологическим исследованием. Пункционную биопсию нефротрансплантата

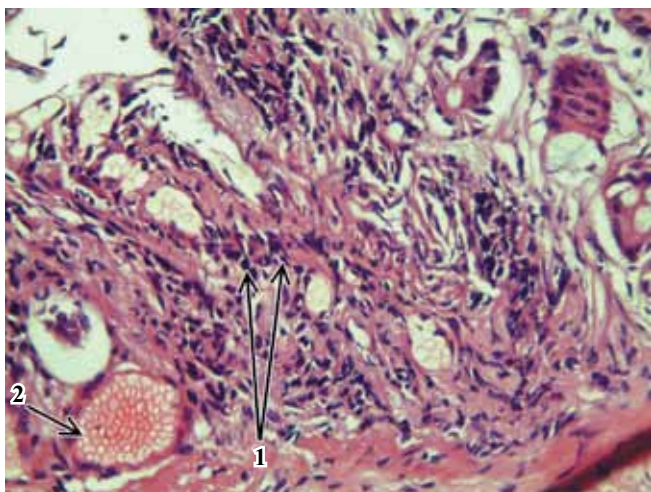


Рис. 1. Дно язвенного дефекта: 1 – лимфоидная инфильтрация; 2 – полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Bottom of ulcerous defect: 1 – lymphoid infiltration; 2 – sanguine vessels. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$

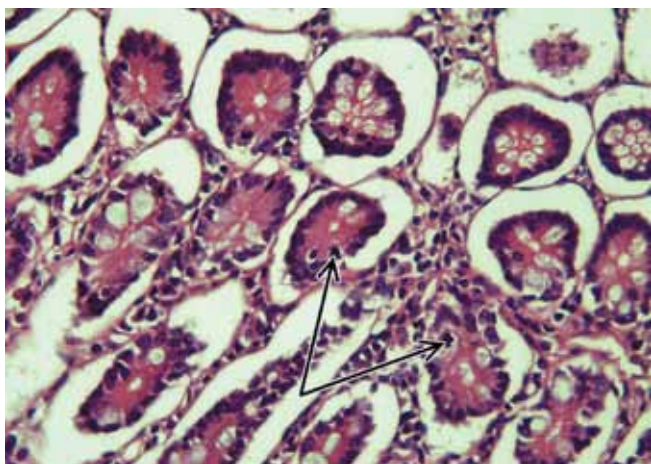


Рис. 2. Клеточное отторжение легкой степени. Стрелками указаны малочисленные фокусы апоптоза эпителия крипт. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Cellular rejection of mild degree. Arrows indicate small foci of apoptosis of the crypt epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

под УЗ-наведением выполняли не протоколно, но исключительно по клиническим показаниям. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, проводили гистохимическое исследование для выявления гликогена (PAS-реакция), а также иммуногистохимический анализ.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с применением статистического пакета Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При правильном распределении указывали среднее значение и стандартное отклонение, при неправильном – медиану в пределах доверительного интервала. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационный период характеризовался немедленной начальной функцией трансплантата почки с нормализацией уровня азотемии на 2-е послеоперационные сутки, трансплантата ПЖ – полной инсулинонезависимостью и отсутствием эпизодов гипергликемии с момента реперфузии ПДТ. На 35-е послеоперационные сутки была выполнена плановая эзофагогастродуоденоскопия с протокольной биопсией ДПК донора и реципиента. При гистологическом исследовании слизистой оболочки ДПК реципиента был выявлен эрозивно-язвенный анастомозит в виде грануляционной ткани, лишенной эпителиальной выстилки, с гнойно-некротическим детритом и подлежащей лимфоидной инфильтрацией. В слизистой оболочке ДПК донора были обнаружены признаки клеточного отторжения легкой степени: кишечные ворсинки укорочены, выстланы всасывающим эпителием, в строме небольшой отек и инфильтрация из мононуклеаров, не распространяющаяся на собственную мышечную пластинку (рис. 1, 2).

Несмотря на выявленное клеточное отторжение легкой степени, противокризисную терапию не проводили (ограничились коррекцией базовой ИСТ), и пациент был переведен на амбулаторный этап лечения. В течение последующих 2 лет отмечалась стабильно удовлетворительная функция трансплантированных органов. В июне 2015 года у пациента появилась клиническая симптоматика дисфункции трансплантатов почки и поджелудочной железы (боли в животе, лихорадка). При стационарном обследовании повышения уровня панкреатических энзимов выявлено не было (рис. 3).

Так, средний уровень общей амилазы за время стационарного лечения составил 96 (76; 104) Ед/л, панкреатической амилазы – 53 (49; 68), липазы – 78,3 (67; 96). Сывороточный уровень С-пептида, свобод-

ного инсулина и гликозилированного гемоглобина составлял 7,63 нг/мл, 2,76 мкМЕ/мл и 6,1% соответственно. Показатели гликемии варьировали от 5,1 до 7,1 ммоль/л и в среднем составили 5,7 (5,6; 6,4) ммоль/л. Усредненные показатели функции почечного трансплантата были следующими: креатинин сыворотки крови 123,5 (117; 131) мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 60 (60; 62) мл/мин, суточная протеинурия 0,08 (0,07; 0,12) г. Уровни антител к HLA-антигенам МНС были отрицательными по I и II классам, и также – МІСА. Концентрация такролимуса в сыворотке крови колебалась в пределах 5,6–10,4 нг/мл и в среднем составила 7,45 (6,9; 9,3) нг/мл.

При УЗИ были диагностированы деструкция хвостового отдела ТПЖ, отечно-инфильтративные изменения парапанкреатической забрюшинной клетчатки, реактивные изменения стенок донорской ДПК и собственной ДПК реципиента в области междуоденального анастомоза. По результатам компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением отмечено уменьшение размеров ПДТ, расширение панкреатического протока до 4 мм, стеноз межкишечного анастомоза, протяженная окклюзия селезеночной артерии ТПЖ и резкое сужение верхней брыжеечной артерии (ВБА) (рис. 4, 5).

При контрольной ЭГДС подтвердились выявленные на КТ изменения междуоденального анастомоза (МДА) – отмечен декомпенсированный стеноз МДА

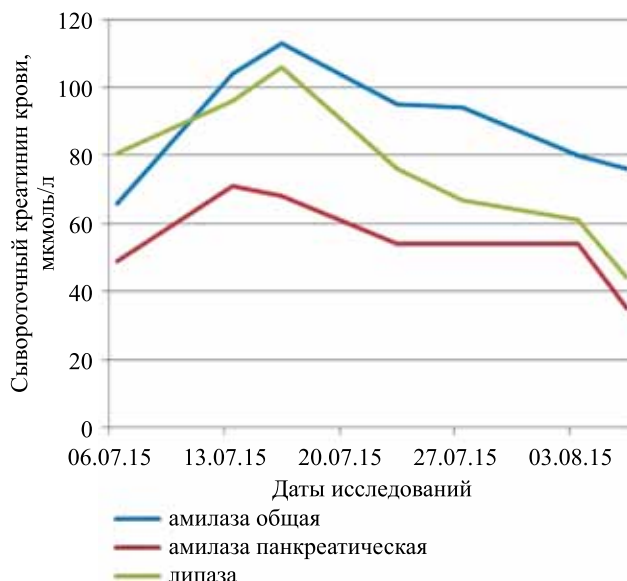


Рис. 3. Динамика изменения панкреатических энзимов

Fig. 3. Dynamics of changes in pancreatic enzymes

вследствие его рубцово-язвенной деформации; просвет МДА имеет вид двух узких каналов (рис. 6).

Кроме того, была проведена эндоскопическая биопсия донорской ДПК. В материале обнаружен гнойно-некротический детрит в зоне анастомозита. В слизистой оболочке ДПК сохранен только поверхностный эпителий, без кишечных ворсин и криптальных желез. Большая часть биоптата представлена язвенной поверхностью с детритом на поверхности

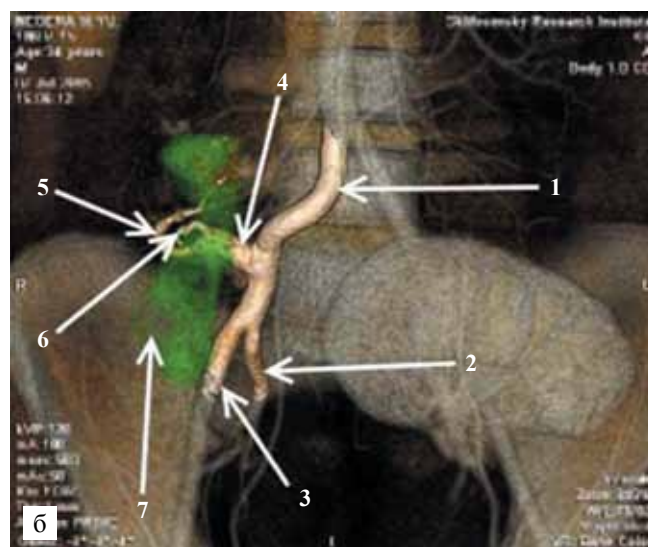
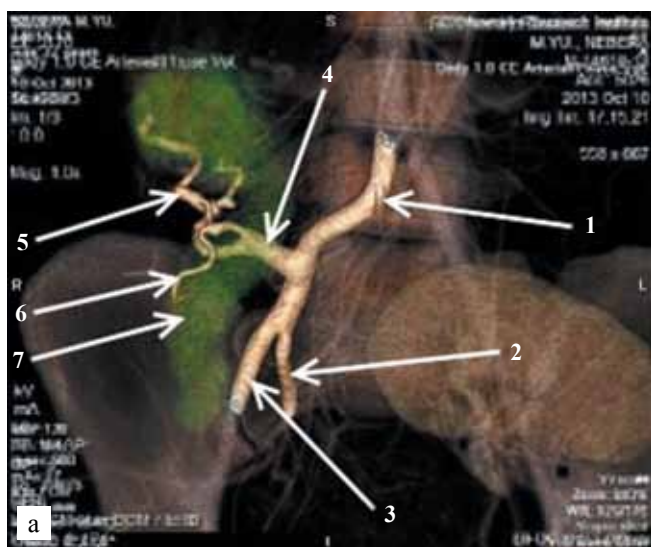


Рис. 4. Трехмерные реконструкции данных МСКТ с контрастным усилением в динамике: а – 14-е сутки после трансплантации; б – 2 года после трансплантации. 1 – общая подвздошная артерия; 2 – внутренняя подвздошная артерия; 3 – наружная подвздошная артерия; 4 – Y-образный сосудистый протез ТПЖ; 5 – ВБА ТПЖ; 6 – селезеночная артерия ТПЖ; 7 – контуры паренхимы трансплантата поджелудочной железы

Fig. 4. Three-dimensional reconstruction of multislice spiral CT data with contrast enhancement in dynamics: a – 14th day after transplantation; б – 2 years after transplantation. 1 – common iliac artery; 2 – internal iliac artery; 3 – external iliac artery; 4 – Y-shaped vascular prosthesis of pancreas transplant; 5 – SMA pancreas transplant; 6 – splenic artery of pancreas transplant; 7 – contours of the parenchyma of pancreas transplant

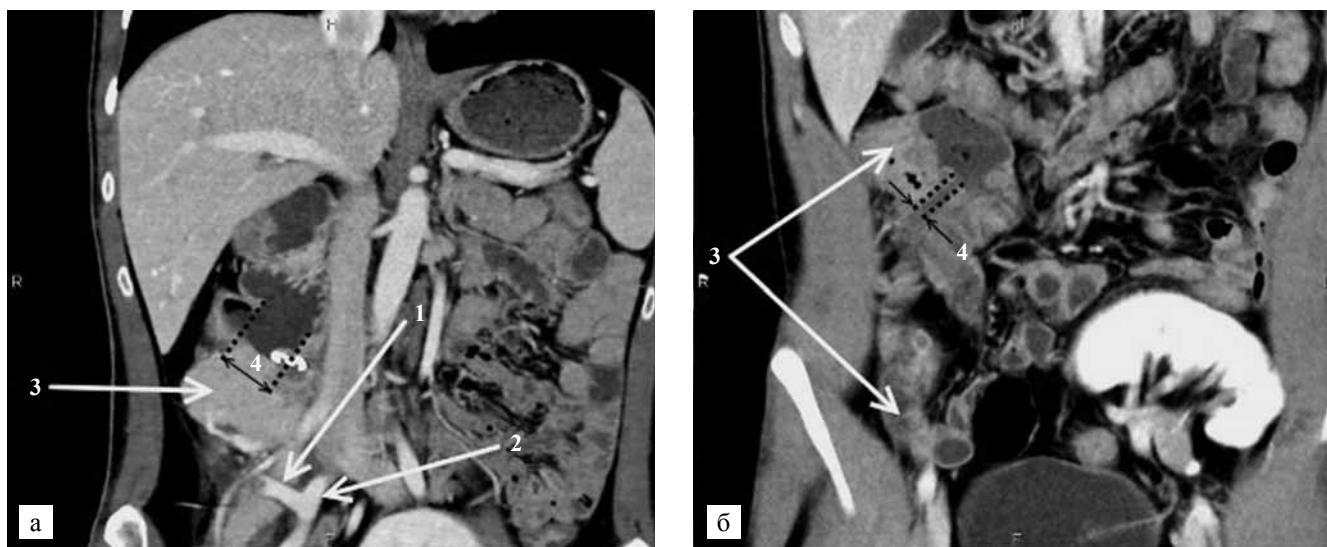


Рис. 5. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением в динамике, венозная фаза, фронтальные реконструкции: а – 14-е сутки после трансплантации; б – 2 года после трансплантации. 1 – Y-образный сосудистый протез ТПЖ; 2 – общая подвздошная артерия; 3 – паренхима ТПЖ; 4 – просвет междуодунального анастомоза

Fig. 5. Computed tomography of the abdominal cavity with contrast enhancement in dynamics, venous phase, frontal reconstruction: а – 14th day after transplantation; б – 2 years after transplantation. 1 – Y-shaped vascular prosthesis of pancreas transplant; 2 – common iliac artery; 3 – parenchyma of pancreas transplant; 4 – lumen of duodenal anastomosis

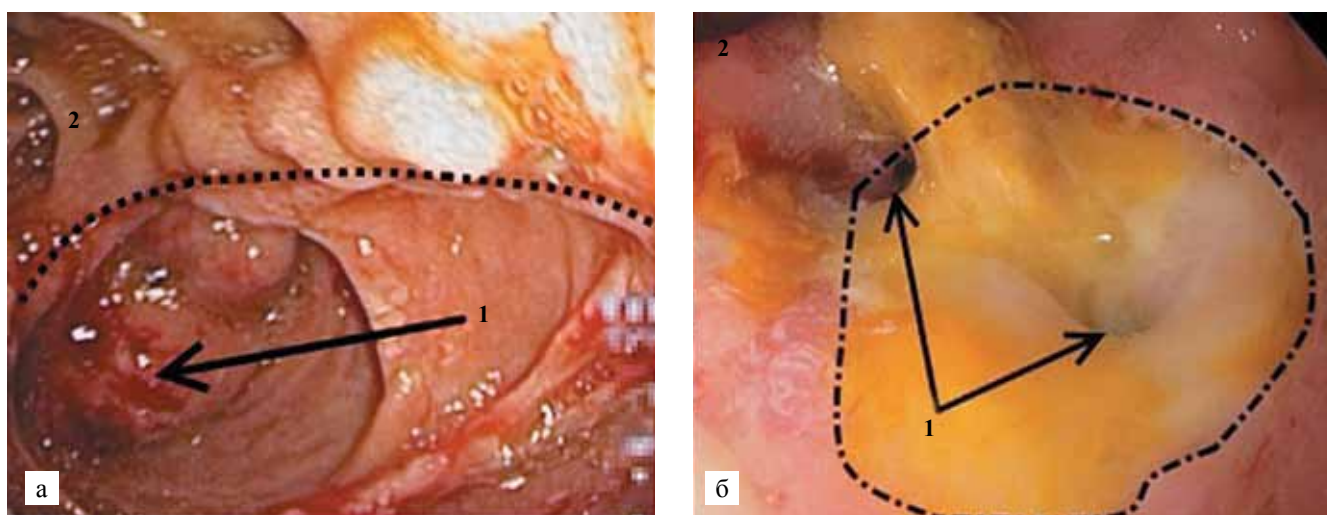


Рис. 6. Динамические изменения междуодунального анастомоза: а – 10-е сутки после трансплантации: 1 – инвагинированные культя донорской ДПК; 2 – просвет ДПК реципиента; б – 2 года после трансплантации: 1 – просвет МДА представлен двумя узкими каналами

Fig. 6. Dynamic changes of duodenal anastomosis: а – 10th day after transplantation: 1 – invaginated stump of donor duodenum; 2 – lumen of the recipient's duodenum; б – 2 years after transplantation: 1 – duodenal anastomosis lumen is represented by two narrow channels

и краевой эпителизацией. В грануляционной ткани язвенного дефекта определялась густая смешанная воспалительная инфильтрация из лимфоцитов, плазмочитов, полинуклеаров, бластных клеток, с распространением мононуклеарной инфильтрации на собственную мышечную пластинку и подслизистый слой, с формированием периваскулярных инфильтратов, что соответствовало тяжелой степени клеточно-го отторжения (рис. 7, 8).

На основании морфологической верификации патологического процесса реципиенту была назначена и проведена противокризровая пульс-терапия глюкокортикостероидами: (метилпреднизолон 1000 мг суммарно в течение 3 суток) – с положительным клиническим эффектом, верифицированным впоследствии при повторном гистологическом исследовании слизистого слоя донорской ДПК. Так, на 10-е сутки после проведенной противокризровой

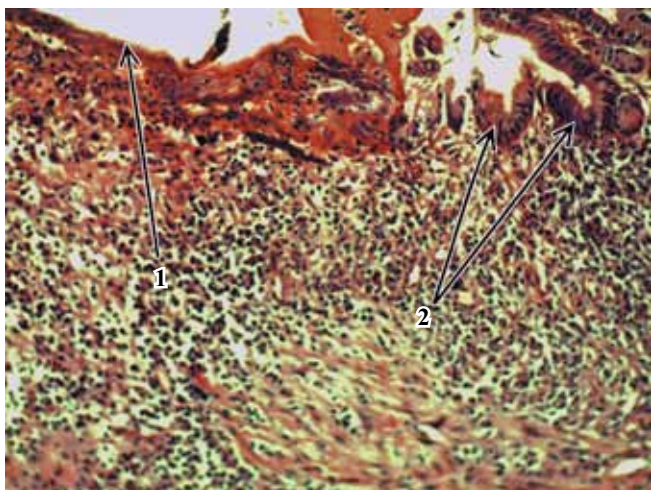


Рис. 7. Слизистый слой донорской ДПК: 1 – край язвенного дефекта; 2 – поверхностная эпителизация, регенерация слизистой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 7. Mucous layer of donor duodenum: 1 – edge of ulcerous defect; 2 – superficial epithelization, regeneration of the mucosa. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$

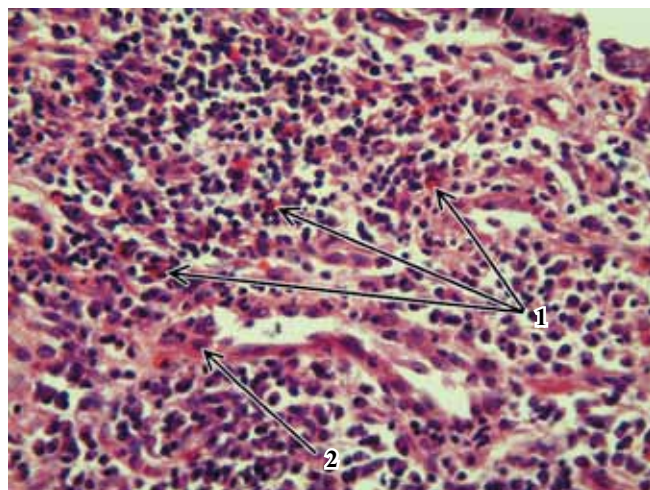


Рис. 8. Грануляционная ткань язвенного дефекта: 1 – мононуклеары; 2 – единичные эозинофилы, гиперплазия ядер эндотелиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 8. Granulation tissue of ulcerous defect: 1 – mononuclear cells; 2 – single eosinophils, hyperplasia of endotheliocytes nucleus. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

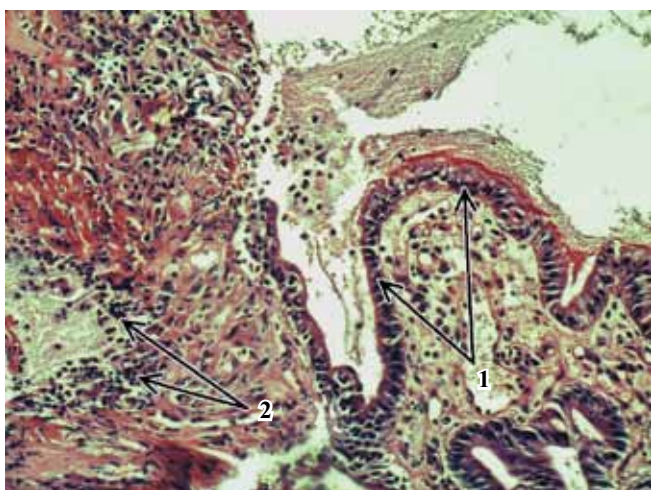


Рис. 9. Край язвенного дефекта: 1 – поверхностный эпителий; 2 – периваскулярная смешанная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 9. Margin of the ulcerous defect: 1 – superficial epithelium; 2 – perivascular mixed infiltration. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$

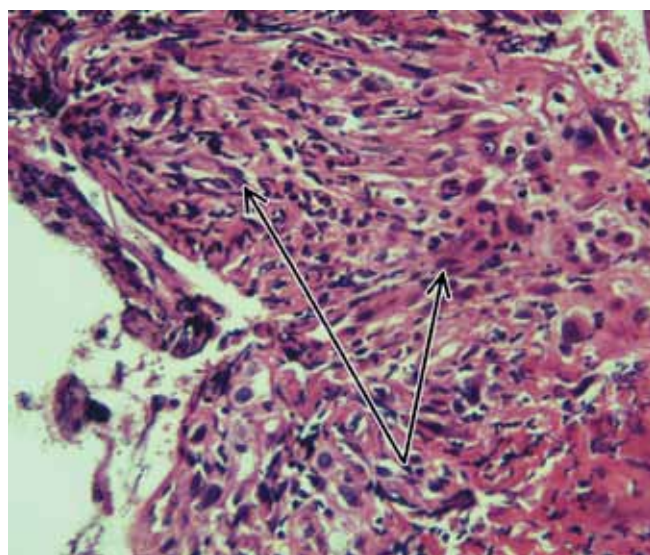


Рис. 10. Фибробласты в умеренно выраженном инфильтрате. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 10. Fibroblasts in a moderate infiltrate. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

терапии была выполнена контрольная ЭГДС с биопсией. В полученном материале по-прежнему определялся гнойно-некротический детрит, в слизистой оболочке был сохранен только поверхностный эпителий, без кишечных ворсин и криптальных желез, с краевой эпителизацией язвенной поверхности. Но в грануляционной ткани язвенного дефекта, в густой смешанной воспалительной инфильтрации, уже определялись фибробласты, что соответствовало умеренной степени клеточного отторжения с тенденцией к разрешению (рис. 9, 10).

По данным проведенной пункционной биопсии почечного трансплантата были выявлены остаточные явления острого канальцевого некроза и пограничные изменения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция отторжения в раннем или отдаленном периоде после трансплантации – главная причина утраты трансплантата поджелудочной железы, а потому является важнейшей проблемой в клинической трансплантационной практике. Отсутствие не-

инвазивных и одновременно высокоспецифичных маркеров отторжения ТПЖ значительно осложняет своевременную диагностику этого состояния. Чрескожная биопсия паренхимы ТПЖ сопряжена с высоким риском развития хирургических осложнений. Формирование междуоденального анастомоза (дуоденальное дренирование) при забрюшинной трансплантации поджелудочной железы открывает широкие возможности использования эндоскопических методов диагностики и лечения в дальнейшем по сравнению с традиционными способами внутрикишечного отведения экзокринного секрета ПДТ. Практически неограниченные возможности получения ценного гистологического материала (как слизистой оболочки донорской ДПК, так и паренхимы ТПЖ – при выполнении трансдуоденальной биопсии под УЗ-наведением) в ходе рутинной, плановой ЭГДС сопряжены с минимальным, а главное – контролируемым риском развития хирургических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применительно к описанному клиническому случаю своевременная клиническая диагностика, а главное возможность раннего и безопасного гистологического исследования, позволили точно определить причину изолированной дисфункции трансплантата поджелудочной железы, выбрать оптимальную схему противокризисовой терапии и успешно провести лечение отторжения панкреатодуоденального трансплантата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gruessner RWG, Sutherland DER, eds. Transplantation of the Pancreas. New York: Springer-Verlag; 2004: 39–69, 111–267.
2. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and treatment of pancreas rejection. *Curr. Transplant. Rep.* 2015; 2 (2): 169–175. <https://doi.org/10.1007/s40472-015-0061-x>.
3. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, Robillard DJ, Sollinger HW, Pirsch JD et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: incidence, risk factors and outcomes. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 (11): 2945–2955. <https://doi.org/10.1111/ajt.12443>.
4. Dong M, Parsaik AK, Kremers W, Sun A, Dean P, Prieto M et al. Acute pancreas allograft rejection is associated with increased risk of graft failure in pancreas transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 (4): 1019–1025. <https://doi.org/10.1111/ajt.12167>.
5. Cantarovich D, de Amicis S, Akl A, Devys A, Vistoli F, Karam G, Soullou JP. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (12): 2737–2746. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03729.x>.
6. de Kort H, Mallat MJ, van Kooten C, de Heer E, Brandschaaf SH, van der Wal AM et al. Diagnosis of early pancreas graft failure via antibody-mediated rejection: single-center experience with 256 pancreas transplantations. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (4): 936–942. <https://doi.org/10.1111/ajt.12624>.
7. Walter M, Jazra M, Kykalos S, Kuehn P, Michalski S, Klein T et al. 125 Cases of duodenoduodenostomy in pancreas transplantation: a single-centre experience of an alternative enteric drainage. *Transpl. Int.* 2014; 27 (8): 805–815. <https://doi.org/10.1111/tri.12337>.
8. Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R. Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2013; 18 (1): 71–75. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32835c51b5>.
9. Nordheim E, Horneland R, Aandahl EM, Grzyb K, Aabakken L, Paulsen V et al. Pancreas transplant rejection episodes are not revealed by biopsies of the donor duodenum in a prospective study with paired biopsies. *Am. J. Transplant.* 2018 Jan 9. <https://doi.org/10.1111/ajt.14658>. [Epub ahead of print].
10. Allen TG, Wilson TG, Grierson JM, Greenberg ML, Earl MJ, Stewart JH et al. Percutaneous pancreas transplant fine needle aspiration and needle core biopsies are useful and safe. *Transplant. Proc.* 1990; 22 (2): 663–664.
11. Klassen DK, Weir MR, Cangro CB, Bartlett ST, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Pancreas allograft biopsy: safety of percutaneous biopsy-results of a large experience. *Transplantation.* 2002; 73 (4): 553–555.
12. Atwell TD, Gorman B, Larson TS, Charboneau JW, Ingalls Hanson BM, Stegall MD. Pancreas transplants: experience with 232 percutaneous US-guided biopsy procedures in 88 patients. *Radiology.* 2004; 231 (3): 845–859. <https://doi.org/10.1148/radiol.2313030277>.

*Статья поступила в редакцию 4.06.2018 г.
The article was submitted to the journal on 4.06.2018*