



# Новости пульмонологии 2018

По материалам 28-го Международного конгресса Европейского респираторного общества

**С 15 по 19 сентября в Париже (Франция) проходил Международный конгресс Европейского респираторного общества. Это крупнейшее и наиболее значимое мероприятие для мирового пульмонологического сообщества, и прежде всего потому, что на этом форуме можно познакомиться с новейшими исследованиями в этой области. Специалисты из многих стран мира, в том числе из Украины, получили возможность посетить большое количество учебных сессий, а также встретиться с признанными авторитетами в области патологии дыхательной системы. Представляем наиболее интересные и актуальные новости конгресса.**

Сегодня особое внимание уделяется изучению факторов риска патологии дыхательной системы с целью более глубокого понимания механизмов развития бронхолегочных заболеваний и внедрения превентивных мер в клиническую практику.

## **Внутриутробная инфекция, которая ассоциируется с преждевременными родами и возникновением у ребенка нарушений функции дыхания, поддается безопасному лечению антибиотиками**

Как установлено в ходе недавних исследований, недоношенные дети более подвержены инфицированию бактериями рода *Ureaplasma*, часто встречающимися в родовых путях. Эти бактерии могут передаваться ребенку во время беременности или родов, а также стать причиной респираторной инфекции у новорожденных. Важно отметить, что *Ureaplasma* довольно трудно обнаружить ввиду их чрезвычайно малых размеров.

В новом исследовании, представленном на конгрессе профессором педиатрического отделения Медицинского факультета Университета Мэриленд в Балтиморе (США) Роуз Мари Вискарди (*Rose Marie Viscardi*), продемонстрировано, что у недоношенных детей, у которых при рождении в легких выявляются бактерии *Ureaplasma*, в течение первого года жизни чаще возникают респираторные проблемы, в частности бронхопупулярная дисплазия, а также наблюдаются более низкие показатели выживаемости.

Был обследован 121 новорожденный 24-28 нед гестации. Первой группе детей ( $n=60$ ) назначался трехдневный курс лечения азитромицином (20 мг/кг веса ребенка в день), а второй ( $n=61$ ) – плацебо. Обследования на предмет наличия бактерий *Ureaplasma* в носу и трахее выполнялись до и после лечения, а наблюдение за пациентами осуществлялось в течение всего первого года жизни.

Так, у 36% общего количества детей была обнаружена *Ureaplasma*, однако этот показатель достиг 45% именно в категории недоношенных, родившихся между 24-й и 26-й нед беременности. При этом выживаемость среди глубоко недоношенных детей, у которых *Ureaplasma* найдена в трахее, была ниже, чем у не инфицированных

*Ureaplasma* младенцев и у тех, у кого она была обнаружена только в носовой полости (71 vs 100 vs 90% соответственно), а развитие бронхолегочной дисплазии и других респираторных осложнений в течение первого года жизни – выше (67 vs 21 vs 50% соответственно).

Согласно результатам исследования трехдневный курс лечения азитромицином был безопасен и эффективен в отношении эрадикации *Ureaplasma*. Вероятность наступления смерти или развития тяжелых респираторных заболеваний через год после рождения была ниже у детей, получавших азитромицин, по сравнению с *Ureaplasma*-позитивными младенцами, принимавшими плацебо (33 vs 86% соответственно), однако размер исследования довольно мал и требует дальнейшего изучения.

По словам профессора Вискарди, авторы испытания полагают, что бактерии *Ureaplasma* могут взаимодействовать с иммунной защитой матери и ребенка, приводя к хронической инфекции и постоянному воспалению. Последствиями всего этого могут стать ранние роды или преждевременный разрыв плодных оболочек. У недоношенного ребенка воспаление в дальнейшем нарушает развитие незрелого легкого, способствуя возникновению бронхолегочной дисплазии.

Таким образом, использование доступного антибиотика азитромицина и рутинное определение бактерий рода *Ureaplasma* в перспективе могут сыграть существенную роль в ведении недоношенных детей.

## **Влияние чистящих средств на здоровье бронхолегочной системы**

Известно, что занятие профессиональной чисткой повышает риск возникновения бронхиальной астмы (БА). Однако данные относительно влияния чистящих средств на другие заболевания достаточно противоречивы.

Группой ученых Национального института по изучению заболеваний сердца и легких при Имперском колледже Лондона (Великобритания) О. Арчангелиди (O. Archangelidi), С. Де Матеиз (S. De Matteis) и Д. Джарвис (D. Jarvis) был сделан систематический обзор литературы с целью оценки наличия зависимости

между использованием чистящих средств и здоровьем бронхолегочной системы у работников профессиональных клининговых компаний.

Исследования указали на повышенный риск БА с прямой корреляционной зависимостью «доза-ответ». Популяционные же работы свидетельствовали о положительной, но более слабой ассоциации. Была обнаружена существенная закономерность между использованием чистящих средств и развитием



хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), однако связь с ринитом, а также гиперреактивностью бронхов неоднозначна. Отмечалось и отсутствие значительного влияния чистящих средств на развитие атопии и на показатели концентрации выдыхаемого оксида азота FeNO.

Для установления основных факторов риска и механизмов ассоциации профессионального воздействия чистящих средств с развитием БА и ХОЗЛ необходимы дальнейшие клинические исследования с количественной оценкой факторов воздействия и фенотипированием.

## **Применение парацетамола в детском возрасте ассоциируется с повышенным риском развития БА у некоторых подростков: вероятная роль специфических вариантов генов GST в восприимчивости к легочным заболеваниям**

Результаты еще одного исследования прокомментировала сотрудница аллергологического отделения Мельбурнского университета (Австралия) Ксин Дейзи

Дей (Xin Daisy Dai). Дети, принимающие парацетамол в течение первых двух лет жизни, подвержены более высокому риску развития БА в возрасте до 18 лет, особенно при условии наличия у них определенной генетической последовательности.

Гены глутатион-S-трансферазы (GST) содержат информацию для построения ферментов, использующих антиоксидант глутатион и позволяющих нейтрализовать воздействие токсинов на организм, в том числе на легкие. Такой механизм помогает предотвратить повреждение клеток и развитие воспаления. «Парацетамол же приводит к потреблению глутатиона, уменьшая способность организма справиться с токсическими воздействиями, – объяснила Ксин Дей. – Мы предположили, что больные, у которых из-за

общих генетических изменений или делеций нет полноценной активности фермента GST, при использовании парацетамола могут быть более восприимчивыми к различным неблагоприятным воздействиям на легкие».

Эта гипотеза была проверена у 620 детей, находившихся под медицинским наблюдением с первого дня жизни до достижения ими 18 лет. Дети были определены в исследование еще до рождения, поскольку считалось, что они изначально имели более высокий риск развития аллергических заболеваний (минимум один член их семьи имел БА, экзему, поллиноз или тяжелую пищевую аллергию). В возрасте 18 лет у пациентов провели определение полиморфизма гена GST (GSTT1, GSTM1 и GSTP1), а также оценку наличия признаков БА с использованием спирометрии.

Один из вариантов гена GSTP1, а именно GSTP1 Ile/Ile (в котором аминокислота изолейцин (Ile) унаследована от обоих родителей), был связан с более высоким риском развития БА. Установлено, что увеличение общего



количества дней приема парацетамола в 2 раза у детей с вариантом GSTP1 Ile/Ile в 1,8 раза повышает вероятность БА в возрасте до 18 лет. Напротив, увеличение воздействия парацетамола у детей с другими разновидностями GSTP1 не влияло на частоту возникновения БА. «Мы также определили некоторые изменения у детей с вариантом гена GSTM1, в котором не функционирует одна его часть. У этих детей увеличение использования парацетамола ассоциировалось с небольшим, но статистически значимым уменьшением показателя объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в возрасте 18 лет. Но неизвестно, является ли установленная ассоциация приема парацетамола с функцией легких клинически важной. Кроме того, были обнаружены некоторые слабые доказательства в пользу того, что применение парацетамола в первые два года жизни может сказываться на снижении функции легких в подростковом возрасте независимо от вариантов генов GST у детей», — добавила Ксин Дей.

Следует отметить, что проведенная работа указала лишь на наличие связи между приемом парацетамола и БА, а не на то, что парацетамол является причиной БА, поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять установленную закономерность.

#### Пациенты с БА в большей степени подвержены риску ожирения

Как известно, еще одним фактором, предрасполагающим к развитию БА, является ожирение. Однако результаты одного из исследований демонстрируют наличие обратной корреляции.

Научный сотрудник Европейского респираторного общества из Глобального института здоровья в Барселоне (Испания) Субхабрата Моитра (Subhabrata Moitra) отметил, что сегодня имеется достаточно доказательств в пользу подобного утверждения.

В исследовании, осуществленном ученым и его коллегами, приняли участие 8618 пациентов с диагнозом БА из 12 стран. Пациенты изначально не имели признаков ожирения, индекс массы тела у них составлял 30 кг/м<sup>2</sup>. Повторная оценка параметров проводилась через 10 и 20 лет от начала исследования с учетом возраста, пола, страны проживания и уровня физической активности участников.

Спустя 10 лет ожирение развилось у 10,2% больных БА, тогда как у не страдающих БА обследуемых оно встречалось в 7,7% случаев. При этом риск ожирения был выше у тех, у кого БА либо манифестировала во взрослом возрасте, либо не ассоциировалась с наличием аллергопатологии, то есть изначально не была атопической.

Однако причинный механизм возникновения ожирения на фоне БА и влияние на него различных методов лечения БА остаются неизвестными.

#### Курение способствует раннему биологическому старению: глубокий анализ результатов рутинных исследований крови при помощи искусственных нейронных сетей

Еще одной актуальной темой современной пульмонологии является изучение процессов старения легкого. Старение — ключевой фактор, определяющий смертность, возникновение болезней и расходы на здравоохранение. До настоящего времени не существует клинически доступных методов оценки влияния курения на биологическое старение, поэтому целью исследования врачей-пульмонолога Канадской лаборатории по изучению рака и процессов старения Нейла Шкьодта (Neil Skjoldt) и его коллег из США и Дании стал анализ отличий в процессах биологического старения у курильщиков и некурящих людей.

Для определения соответствующих признаков было отобрано более 20 млн анонимных результатов анализов крови 149 тыс субъектов (из них 49 тыс составляли курильщики). Оказалось, что для прогнозирования биологического старения наиболее значимыми показателями являются пол, уровень глюкозы натощак и ширина распределения эритроцитов по объемам. Статус курильщика также был информативным предиктором, однако в пятерку лучших он не вошел. При этом именно у курильщиков наблюдались более быстрые темпы биологического старения, несмотря на уровни холестерина и тошачковой глюкозы в крови. Курящие женщины старели вдвое, а курящие мужчины — в полтора раза быстрее по сравнению с некурящими обследуемыми соответственного пола. Показатели ускоренного биологического старения достигали значения плато с некурящими после 55 лет.

#### Положительное воздействие улучшенного качества воздуха на процессы старения легких

Сотрудники Лейбницкого исследовательского института экологической медицины (Германия) Анке Хюльс (Anke Hüls), Урсула Кремер (Ursula Krämer), Дороти Сугири (Dorothee Sugiri) с коллегами изучали, как уменьшение загрязнения воздуха (за счет снижения концентрации диоксида азота (NO<sub>2</sub>) и твердых частиц) влияет на функции, процессы воспаления и старения легких у пожилых людей (n=592). У них измеряли показатели спирометрии ОФВ<sub>1</sub>, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на исходном уровне в 1985-1994 гг. и повторно в 2007-2010 гг., а также в 2012-2013 гг. При первом измерении ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ оказались ниже ожидаемых, а во время повторных анализов наблюдалось повышение ОФВ<sub>1</sub>. При этом на протяжении всего периода исследования улучшились и характеристики загрязнения воздуха (средняя концентрация NO<sub>2</sub> изменилась с 39,05 до 23,28 мкг/м<sup>3</sup>).



То есть относительное улучшение функции легких, наблюдаемое у пациентов старше 75 лет, вероятно, связано с уменьшением загрязнения воздуха. Еще одним дополнительным фактором, препятствующим старению легких, было определено похудение. В процессах старения здорового легкого могут играть роль механизмы воспаления, однако это является предметом дальнейшего изучения.

В терапии заболеваний дыхательной системы все большее значение приобретают принципиально новые методы лечения.

#### Прицельная денервация легкого позволяет снизить частоту возникновения проблем с дыханием у пациентов с ХОЗЛ

Прицельная денервация легких (TLD — Targeted Lung Denervation) — это новый бронхоскопический метод лечения, принцип которого основывается на разрушении парасимпатического легочного нерва на входе в легкое. TLD предусматривает введение специального катетера для последующей подачи электрического заряда (радиочастотной энергии) на нерв, что приводит к блокированию его нормальной функции, способствует расслаблению и расширению дыхательных путей, уменьшению образования слизи и воспаления в стенках бронхов.

Доктор Дирк-Ян Слебос (Dirk-Jan Slebos) из Медицинского центра при Гронингском университете (Нидерланды) сообщил, что метод TLD также позволяет более чем на 50% уменьшить клинические проявления ХОЗЛ. Это было продемонстрировано во второй фазе трайла AIRFLOW, целью которого стала оценка безопасности и эффективности TLD.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании при участии 6 европейских стран больным со стабильным течением ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7, ОФВ<sub>1</sub> = 30-60% от должной величины, САТ

≥ 10 или mMRC ≥ 2) была проведена TLD или бронхоскопия под общей анестезией без TLD в качестве плацебо-контроля. Все пациенты дополнительно получали антихолинергический бронходилататор тиотропий. После TLD больных мониторировали на предмет наличия респираторной недостаточности, пневмонии, обострений ХОЗЛ, гриппа, другой респираторной инфекции, признаков ухудшения течения бронхита, одышки, тахипноэ, хрипов или другой патологии дыхательных путей, требующей терапевтического внимания, а также анализировали показатели спирометрии и плевтизографии.

По результатам исследования среди 82 пациентов через 3-6 мес после лечения неблагоприятные респираторные последствия, связанные с ХОЗЛ, возникли у 71% больных, получивших терапию плацебо, тогда как после лечения TLD — лишь в 32% случаев. Кроме этого у больных, которым была выполнена TLD, число госпитализаций в связи с респираторными осложнениями в первый год сократилось более чем наполовину по сравнению с группой плацебо. Летальных случаев вследствие проведения TLD не было, как и побочных явлений, требующих коррекции. У 12% пациентов после проведения TLD наблюдались такие нежелательные последствия, как тошнота, вздутие живота и легкие нарушения пищеварения, которые объяснялись влиянием радиочастотной энергии на близлежащие нервы пищевода. Они были временными и прошли самостоятельно в течение 6 месяцев.

«В группе больных ХОЗЛ, уже находившихся на агрессивной медицинской терапии, мы достигли значительного уменьшения таких хронических респираторных симптомов, как одышка, количество обострений, инфекционных процессов и частоты госпитализаций. Также у пациентов, которым была

Продолжение на стр. 22.



## Новости пульмонологии 2018

По материалам 28-го Международного конгресса Европейского респираторного общества

Продолжение. Начало на стр. 20.

выполнена TLD, наблюдалась тенденция к улучшению функции легких и качества жизни», — подчеркнул доктор Слелос.

Поскольку точкой приложения TLD является хорошо известный холинергический путь развития ХОЗЛ, TLD дает дополнительный положительный эффект даже у пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию антихолинергическими и другими препаратами.

Проведение TLD в комбинации с лечением тиотропиум приводит

к значительному снижению частоты возникновения различных респираторных явлений с тенденцией к улучшению качества жизни, показателей функции легких и уменьшению выраженности одышки. Планируется запуск исследования AIRFLOW-3 с большим количеством участников для подтверждения эффективности и безопасности метода, а также формирования доказательной базы.

Однако не стоит забывать о существующих высокоэффективных неинвазивных методах лечения ХОЗЛ. Среди них: ингаляционное применение

антихолинергического препарата длительного действия (АХДД) гликопиррония как в монотерапии, так и в комбинации с агонистом  $\beta_2$ -адренергических рецепторов длительного действия (БАДД) индакатеролом. Как показали результаты одного из последних исследований **научного сотрудника Института токсикологии и экспериментальной медицины г. Франгофер (Германия) Йенса М. Хохлфельда (Jens M. Hohlfeld)** и его соавторов, у больных с ХОЗЛ и гиперинфляцией легкого комбинация индакатерол/гликопирроний позволяет не только достичь легочной дефляции, но и повлиять на функцию наполнения желудочков сердца.

Поскольку легочная гиперинфляция на фоне ХОЗЛ часто ассоциируется со снижением конечных диастолических объемов (КДО) обоих желудочков

и характеризуется повышением уровней заболеваемости и смертности, комбинация АХДД + БАДД более эффективна, чем сочетание БАДД с кортикостероидами. Однако остается неизвестным влияние двойной бронходилатационной терапии на сердечную функцию, что стало предметом двойного слепого рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования.

Его участниками стали пациенты с ХОЗЛ в возрасте старше 40 лет с признаками легочной гиперинфляции (определялась исходным остаточным объемом легких >135% от прогнозируемого), историей курения не менее 10 пачка-лет и ограничением воздушного потока ( $ОФВ_1 < 80\%$  от предполагаемого, соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$  после пробы с бронхолитиком). В исследование были включены больные со стабильными формами сердечно-сосудистых заболеваний; критерием исключения из исследования было наличие аритмии, сердечной недостаточности, нестабильной ишемической болезни сердца или неконтролируемой гипертонии.

Пациенты в случайном порядке (в соотношении 1:1) получали либо комбинированный ингаляционный бронходилататор, содержащий индакатерол (110 мкг в виде малеатной соли) и гликопирроний (50 мкг в виде бромидной соли) 1 раз в день в течение 14 дней, после чего следовал 14-дневный «отмывочный» период (без приема препарата), затем — лечение плацебо на протяжении еще 14 дней; либо те же схемы в обратном порядке.

Первым оценивали влияние индакатерола/гликопиррония на КДО левого желудочка, полученного на основе данных магнитно-резонансной томографии, выполненной на 1-й, 15-й, 29-й, 43-й дни лечения. Безопасность препарата определяли у всех участников, получивших по меньшей мере одну его дозу.

Два полных периода лечения, в соответствии с протоколом, закончили 57 больных. На фоне приема индакатерол/гликопиррония левожелудочковый КДО увеличивался с исходного среднего значения 55,46 мл/м<sup>2</sup> (SD15,89) до 61,76 мл/м<sup>2</sup> (95% ДИ 57,68-65,84), тогда как на фоне терапии плацебо наблюдался рост с 56,42 мл/м<sup>2</sup> лишь до 56,53 мл/м<sup>2</sup> (52,43-60,62).

Наиболее частыми побочными эффектами индакатерола/гликопиррония были кашель (у 15% больных) и раздражение в горле (12%). Терапия плацебо сопровождалась побочными эффектами в виде головной боли (8%) и развития инфекционных процессов в верхних дыхательных путях (7%).

Таким образом, двойная бронходилатационная терапия с использованием комбинированных препаратов индакатерол/гликопирроний позволяет значительно улучшить сердечную функцию, что принципиально важно в лечении больных, учитывая известную ассоциацию сердечно-сосудистых нарушений и ХОЗЛ. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют в пользу раннего назначения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОЗЛ и признаками легочной гиперинфляции.

В этом году **Международный конгресс Европейского респираторного общества собрал почти 22 тыс делегатов из всех стран мира, в рамках более чем 420 научных и образовательных сессий рассматривались актуальные вопросы пульмонологии. Традиционно неотъемлемой частью конгресса было участие в нем профильных пациентов, что подчеркнуло важность и необходимость изучения пульмопатологии во многих аспектах. Возможность обменяться с зарубежными коллегами опытом, идеями и знаниями, безусловно, способствует повышению квалификации практикующих врачей и дальнейшему развитию различных научных направлений.**

Подготовила **Татьяна Радионova**



## УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР ОТКРЫВАЕТ НОВУЮ ГЛАВУ В ЛЕЧЕНИИ ХОЗЛ<sup>2-6</sup>

1 РАЗ В СУТКИ<sup>1</sup>



**УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР, 1 раз в сутки, показан для поддерживающей бронходилатационной терапии у взрослых пациентов с ХОЗЛ для:**

- уменьшения симптомов
- снижения частоты обострений<sup>1</sup>

### УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР

**Важное примечание:** перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

**Лекарственная форма:** порошок для ингаляций, твердые капсулы, содержащие 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония.

**Показания:** поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов и снижения частоты обострений у взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу, к лактозе или к любому из вспомогательных веществ.

**Дозирование:** рекомендованная доза — ингаляция содержимого одной капсулы с помощью ингалятора Ультибро Бризхайлер один раз в сутки.

**Особые группы пациентов:** пациентам пожилого возраста, а так же пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек и печени, коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек или при терминальной стадии, требующей гемодиализа, Ультибро Бризхайлер следует применять только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Препарат не предназначен для применения у детей.

**Предупреждения/меры предосторожности:** не следует применять в качестве неотложной терапии. Как и при применении любой другой ингаляционной терапии, может возникнуть парадоксальный бронхоспазм. Следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи, как и другие антихолинергические средства.

**Беременность и кормление грудью:** данные о применении препарата беременными женщинами отсутствуют. Неизвестно экскретируются ли в грудное молоко индакатерол, гликопирроний или их метаболиты.

**Взаимодействия:** совместное применение с другими антихолинергическими препаратами не изучено, поэтому не рекомендуется.

**Нежелательные явления:** очень часто ( $\geq 1/10$ ) — инфекции верхних дыхательных путей, часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) — инфекции мочевыводящих путей, обморок, кашель, орофарингеальная боль, включая раздражение горла, диспепсия, кариес, скелетно-мышечная боль, гипертермия, боль в груди; нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) — глаукома, сердцебиение, носовые кровотечения, обструкция мочевого пузыря и задержка мочи.

Регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ультибро Бризхайлер, регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.

2. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-1494.

3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:199-2094.

4. Volgelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:51-60.

5. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. [ERS abstract 700090]. Eur Respir J. 2014;43(suppl 58):

6. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, et al. Thorax. 2015;70(4):311-319

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.

**NOVARTIS**

Представительство компании  
«Новартис Фарма Сервисес АГ» в Украине:  
Украина, 04073, пр-т. Степана Бандеры, 28-А (буква Г);  
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33



ОДИН РАЗ В СУТКИ  
**ультибро бризхайлер**  
индакатерола малеат/гликопиррония бромид  
порошок для ингаляций

ID code 96066/UL/05/18/1