

**О.Р. Боярчук**

## Сучасні підходи до лікування вроджених нейтропеній

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.123.80

**For citation:** Boyarchuk OR. (2022). Modern approaches to the treatment of congenital neutropenia. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.123.80.

Нейтропенії часто зустрічаються в практиці як лікарів первинної ланки, так і лікарів-спеціалістів. Вроджені нейтропенії є рідкісними захворюваннями, вони можуть бути як ізольованими самостійними захворюваннями, так і супроводжувати низку інших вроджених помилок імунітету. Клінічний перебіг нейтропеній може коливатися від безсимптомного при легкій формі до життєзагрозливих інфекцій при тяжкій формі. Лікування вроджених нейтропеній до сьогодні залишається проблематичним. Найбільш поширеним і доступним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній є гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, хоча він кардинально не лікує захворювання та не попереджає розвитку злоякісного перетворення. З іншого боку, застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора в правильно підібраних дозах дає змогу поліпшити клінічний перебіг хвороби, якість життя пацієнтів, уникати тяжких септичних ускладнень. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин є ефективним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній, які не відповідають на терапію гранулоцитарним фактором. Сучасні методи генетичної корекції відкривають нові перспективи в лікуванні пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджені нейтропенії, лікування, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

### Modern approaches to the treatment of congenital neutropenia

**O.R. Boyarchuk**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Neutropenia is common in the practice of both primary care physicians and physicians of sub-speciality. Congenital neutropenia are rare diseases; they can be both isolated independent diseases and accompany a number of other inborn errors of immunity. The clinical course of neutropenia can range from asymptomatic in patients with mild neutropenia to life-threatening infections in cases of severe neutropenia. Treatment of congenital neutropenia remains disputable to this day. The most common and accessible method of treatment of severe congenital neutropenia is granulocyte colony-stimulating factor, although it does not cure the disease and does not prevent the development of malignant transformation. On the other hand, the use of granulocyte colony-stimulating factor in the correct doses can improve the clinical course of the disease, the quality of life of patients, avoid severe septic complications. Hematopoietic stem cell transplant is an effective treatment for severe congenital neutropenia that does not respond to granulocyte colony-stimulating factor therapy. Modern methods of genetic therapy open new perspectives in the treatment of patients with severe congenital neutropenia.

No conflict of interests was declared by the author.

**Key words:** congenital neutropenia, treatment, Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

Нейтропенії в дітей досить часто зустрічаються в практиці як лікарів первинної ланки, так і лікарів-спеціалістів, діагностуються в разі зменшення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН)  $<1500/\text{мкл}$ , а в дітей першого року життя —  $<1000/\text{мкл}$  [12,14]. Рівень нейтрофілів  $<500/\text{мкл}$  вказує на тяжкий ступінь нейтропенії [12].

Загалом нейтропенії поділяють на транзиторні (гострі) або хронічні (персистуючі) [2], а також на вроджені (первинні) і набуті (вторинні) [4,12]. При первинних нейтропеніях спостерігаються вроджені помилки імунітету, які призводять до порушення дозрівання мієлоїдних і стовбурових клітин. При вторинних нейтропеніях на кількість нейтрофілів впливають зовнішні фактори.

Серед причин вторинних нейтропеній виділяють такі:

- віруси (цитомегаловірус, Епштейн–Бар вірус, ВІЛ, грип, вірусні гепатити, парвовірус В19, епідемічний паротит, віруси кори та краснухи) [12,28];

- бактеріальні інфекції (кашлюк, туберкульоз, черевний тиф, паратиф);
- найпростіші (*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*) [28];
- лікарські засоби (антимікробні — пеніциліни, триметроприн/сульфаметоксазол; антиконвульсанти — карбамазепін, вальпроат; антипсихотичні — клозапін, оланзапін, фенотіазін; інші);
- захворювання крові (гострий лейкоз, мієлодиспластичний синдром — МДС);
- системні захворювання сполучної тканини;
- дефіцит певних нутрієнтів (вітаміну В<sub>12</sub>, фолатів, міді) [28].

Вроджені нейтропенії є гетерогенними захворюваннями, що включають низку генетичних захворювань (понад 20 генетичних дефектів) із групи вроджених дефектів кількості і/або функції фагоцитів [34]. Вроджені нейтропенії є рідкісними захворюваннями, їх поширеність становить близько 10 випадків на 1 млн населення [17]. Вроджені нейтропенії можуть бути ізольованими (тяжкі вроджені

нейтропенії, циклічні нейтропенії) або синдромом при низці інших вроджених помилок імунітету (синдром Чедіа—Гіаші, синдром Коена, синдром Грисчеллі 2-го типу, синдром Германського—Пудлака 2-го типу, гіпер-IgM синдром, WHIM-синдром, гіпоплазія хрящів і волосся, імунно-кісткова дисплазія Шимке, вроджений дискератоз, анемія Фанконі, синдром Швахмана—Даймонда, хвороба накопичення глікогену типу 1b, синдром Барта, синдром Пірсона) [12,28].

Найчастішими причинами вроджених нейтропеній є генетичні мутації в ELANE (дефіцит еластази), HAX1 (HAX1 дефіцит або хвороба Костмана), GFI1 (GFI 1 дефіциту), TAZ (синдром Барта), VPS13B (синдром Коена) [4,16,18]. Декілька генів (SBDS, DNAJC21, EFL1) відіграють роль у розвитку синдрому Швахмана—Даймонда [34]. Протягом останніх років описано новий варіант вроджених нейтропеній, спричинений мутаціями в гені SRP54 із симптомами, подібними до синдрому Швахмана—Даймонда [3]. Цей тип нейтропеній став другою за поширеністю причиною вроджених нейтропеній із затримкою дозрівання у французькому реєстрі вроджених нейтропеній [3]. Серед інших причин вроджених нейтропеній виділяють певні метаболічні захворювання та синдром недостатності кісткового мозку [33]. Не слід забувати про автоімунні нейтропенії, пов'язані з циркулюючими антинейтрофільними антитілами, які призводять до руйнування нейтрофілів [14]. Серед автоімунних нейтропеній виділяють алоімунну нейтропенію новонароджених. Вона розвивається через трансплацентарну передачу материнських антитіл та їх взаємодію з антигенами нейтрофілів плода.

Проте в чверті дітей з вродженими нейтропеніями генетичні дефекти так і не вдається визначити [3].

Клінічний перебіг нейтропеній залежить від ступеня тяжкості: від безсимптомного при легких формах до життєзагрозливих інфекцій при тяжких формах [7,12]. При тяжких вроджених нейтропеніях гарячка та рецидивні інфекції спостерігаються з першого року життя дітей [6,10,32]. Зазвичай це тяжкі бактеріальні інфекції, у тому числі сепсис, спричинені *S. aureus*, *Pseudomonas*, *E. coli* [32]. Характерною клінічною ознакою є ураження слизових оболонок та шкіри, що супроводжується рецидивними афтозними стоматитами,

гінгівітами [1,12]. При окремих варіантах спостерігаються неврологічні порушення, затримка психомоторного розвитку, порушення функції підшлункової залози [3,12,38].

Проте, незважаючи на ранній дебют клінічних симптомів і можливість діагностики за допомогою загального аналізу крові, зокрема визначення АКН, розпізнавання хвороби досить часто буває із запізненням [7,8], що потребує підвищення настороженості лікарів, медичної спільноти щодо діагностики нейтропеній у дітей [9,20].

Лікування вроджених нейтропеній також залишається проблематичним. При повторних стоматитах, хронічному гінгівіті важливе значення має гігієна ротової порожнини [12,13,33]. У разі виникнення інфекцій призначають антибактеріальну терапію [11,13,14,31]. Проте антибактеріальна терапія, незважаючи на важливу роль у лікуванні інфекцій, має симптоматичне значення, вона не впливає на рівень нейтрофілів, зниження яких є причиною тяжких інфекцій. А саме рівень нейтрофілів впливає на тяжкість інфекційного процесу. Тому основним завданням лікування є підвищення рівня нейтрофілів.

Саме з цією метою в дітей з вродженими нейтропеніями застосовують гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF) — глікопротеїн, який стимулює вироблення нейтрофілів у кістковому мозку та їх викид у кров [5,38].

G-CSF не лікує хвороби, проте підвищення рівня нейтрофілів  $\geq 1000$ /мкл зменшує кількість і тяжкість інфекцій, знижує потребу в застосуванні антибіотиків, поліпшує якість життя дитини та підвищує шанси на виживання [31,33].

Дозування та режим введення G-CSF часто є предметом дискусії. Доза G-CSF для досягнення нормального рівня циркулюючих нейтрофілів і для запобігання розвитку гарячки та інфекцій може відрізнятися в різних пацієнтів [1]. Це залежить від типу вродженої нейтропенії та її тяжкості.

Зазвичай рекомендують дози 1–3 мкг/кг/добу щодня або через добу [13,14]. Інструкції до препарату рекомендують при хронічних тяжких нейтропеніях: 1,2 мкг/кг — при ідіопатичних нейтропеніях; 2,1 мкг/кг — при циклічних нейтропеніях; 6,0 мкг/кг — при спадкових нейтропеніях. Проте нейтропенії, спричинені різними мутаціями, дають різні

відповіді на лікування і потребують індивідуального підбору доз лікування. Зокрема, при синдромі Костмана, асоційованому з мутацією в *HAH1*, зазвичай ефективною є доза 5 мкг/кг/добу [14]. Пацієнтам, які не відповідають на лікування, рекомендують підвищити дозу до 8–10 мкг/кг/добу.

Рекомендують і різні режими введення: тривалі (регулярні) і переривчасті (з перервами). Постійне довготривале лікування G-CSF зазвичай призначають щодоби або через добу в низьких дозах [14]. У більшості (90%) випадків лікування є ефективним, проте важливим є прихильність пацієнта до повторних підшкірних ін'єкцій [14,33].

Переривчасту терапію G-CSF, або ін'єкції G-CSF, лише в період нейтропеній найчастіше призначають за циклічного перебігу, таку схему вважають складнішою і менш ефективною [14].

Були спроби лікування вроджених нейтропеній пролонгованими формами G-CSF, зокрема пегфілграстимом, який можна застосовувати 1 раз на 1 або 2 тижні [2]. У пацієнтів із вродженими нейтропеніями його призначали за різними схемами: від 2 ін'єкцій кожні 7 діб до 1 ін'єкції кожні 30 діб [2]. Проте препарат не набув широкого застосування у зв'язку з частими побічними ефектами та іноді з низькою ефективністю [2].

Окрім наукові роботи показують, що лікування вітаміном В<sub>3</sub> поліпшує відповідь на G-CSF у пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями [15].

Однією з причин низької прихильності до лікування G-CSF є побічні ефекти [14]. Найчастіше спостерігається біль у кістках і біль голови [28]. Серед інших побічних ефектів — спленомегалія, тромбоцитопенія, остеопенія, остеопорози, васкуліти, шкірні висипання [33]. Найбільш суттєвою пересторогою є ризик виникнення гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) або МДС [21,23,33]. Хоча питання розвитку онкопатології в разі застосування G-CSF на сьогодні ставиться під сумнів, оскільки низка тяжких вроджених нейтропеній також мають підвищений ризик розвитку малігнізації [32]. Тому питання впливу терапії G-CSF на розвиток певних онкологічних захворювань є суперечливим [33]. Пацієнти з циклічними нейтропеніями, асоційованими з мутацією в гені *ELANE*, пацієнти з синдромом Швахмана—Даймонда мають надзвичайно низький ри-

зик розвитку мієлоїдних пухлин [14,25]. Тоді як ризик розвитку МДС, ГМЛ у пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями, спричиненими мутацією в гені *ELANE*, і в пацієнтів із синдромом Костмана становить 20–30% [22,30]. Збільшення дози G-CSF до 8–10 мкг/кг/добу при поганій відповіді на нижчі дози також корелює з підвищеним ризиком розвитку ГМЛ [14]. Тому в лікуванні нейтропеній G-CSF рекомендують проводити загальний аналіз крові кілька разів на рік та періодичну оцінку кісткового мозку, принаймні 1 раз на рік, щоб не пропустити розвитку МДС або ГМЛ [14,32].

Окрім того, 10% пацієнтів із вродженими нейтропеніями не відповідають на терапію G-CSF, що спонукає до пошуку інших альтернативних методів лікування [13,33]. Трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) на сьогодні також розглядають як метод лікування тяжких нейтропеній, які не відповідають на лікування G-CSF, та для пацієнтів, у яких розвинулись ГМЛ/МДС [19,33]. Враховуючи низку ризиків, асоційованих з ТГСК, а також імовірні труднощі з пошуком донора, метод не розглядають як рутинний для всіх пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями. Хоча останніми роками кондиціонування зниженої інтенсивності і проведення ТГСК до розвитку злоякісного новоутворення збільшили шанси на позитивний результат при ТГСК [19,29]. Набуті мутації в генах *CSF3R* і *RUNX1* мають високий ризик розвитку онкопроцесів, і такі пацієнти є насамперед кандидатами для ТГСК [32,33].

Останніми роками ведуть пошуки й інших методів лікування, які б були ефективними в лікуванні вроджених нейтропеній, не мали тяжких побічних наслідків і попереджали розвиток малігнізації [33,35].

У разі тяжких вроджених нейтропеній, асоційованих із мутацією в гені *ELANE*, розробляють методи, які базуються на інгібіторах нейтрофільної еластази, що призводить до зменшення апоптозу та підвищення виживання нейтрофілів [24].

Останніми роками розробляють методи генної інженерії, зокрема CRISPR/Cas9 генні технології, спрямовані на повне одужання та попередження розвитку малігнізації [27,29,36].

Іншим перспективним напрямком є генетична корекція на основі індукованих плю-

рипотентних стовбурових клітин [26,37]. У пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями, спричиненими мутацією в гені НАХ1, виявили поліпшення дефектного гранулопоезу [37].

### Висновки

Отже, G-CSF на сьогодні є найбільш поширеним і доступним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній, особливо в країнах із низьким доступом до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, хоча він кардинально не лікує вроджених нейтропеній та не попереджає розвитку злоякісного

перетворення. З іншого боку, застосування G-CSF у правильно підібраних дозах дає змогу поліпшити клінічний перебіг хвороби, підвищити якість життя пацієнтів, уникнути тяжких септичних ускладнень. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин є ефективним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній, які не відповідають на терапію G-CSF. Сучасні методи генетичної корекції відкривають нові перспективи в лікуванні пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Badolato R, Fontana S, Notarangelo LD, Savoldi G. (2004). Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 4 (6): 513–521.
2. Beaupain B, Leblanc T, Reman et al. (2009). Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer*. 53 (6): 1068–1073.
3. Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C et al. (2018). Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman–Diamond–like syndrome. *Blood*. 132 (12): 1318–1331.
4. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP. (2004). Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 63–79.
5. Boxer LA. (2012). How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 174–182. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.174.
6. Boyarchuk O, Balatska N, Chornomydz I. (2019). Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies. *Pediatrics Polska — Polish Journal of Paediatrics*. 94 (6): 337–341.
7. Boyarchuk O, Dmytrash L. (2019). Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology*. 7 (3): 113–119.
8. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union*. 54 (1): 11–19.
9. Boyarchuk O, Lewandowicz–Uszyńska A, Kinash M, Haliyash N, Sahal I, Kovalchuk T. (2018). Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *Pediatrics Polska*. 93 (3): 221–228.
10. Boyarchuk O, Volokha A, Hariyan T et al. (2019). The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol Res*. 67 (4–5): 390–397.
11. Boyarchuk O. (2021). Azithromycin and Co-Trimoxazole in Antimicrobial Prophylaxis: Special Emphasis on Primary Immunodeficiencies in Children. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 20 (3): 530–538.
12. Chernyshova L, Volokha A, Kostyuchenko L et al. (2013). Дитяча імунологія. Київ: Медісина: 720. [Чернишова Л, Волоха А, Костюченко Л та ін. (2013). Дитяча імунологія. Київ: Медицина: 720].
13. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ et al. (2003). Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *American Journal of Hematology*. 72: 82–93.
14. Dale DC. (2017). How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 178 (3): 351–363.
15. Deordieva E, Shvets O, Voronin K et al. (2021). Nicotinamide (vitamin B<sub>3</sub>) treatment improves response to G-CSF in severe congenital neutropenia patients. *Br J Haematol*. 192 (4): 788–792.
16. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. (2017). Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 179 (4): 557–574. doi: 10.1111/bjh.14887.
17. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. (2013). Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 27 (1): 1–17.
18. Fadeel B, Garwicz D, Carlsson G, Sandstedt B, Nordenskjöld M. (2021). Kostmann disease and other forms of severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr*. 110 (11): 2912–2920. doi: 10.1111/apa.16005.
19. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A et al. (2015). Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 126: 1885–1892.
20. Hariyan T, Kinash M, Kovalenko R, Boyarchuk O. (2020). Evaluation of awareness about primary immunodeficiencies among physicians before and after implementation of the educational program: A longitudinal study. *PLoS One*. 15 (5): e0233342.
21. James RM, Kinsey SE. (2006). The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child*. 91 (10): 852–858.
22. Lebel A, Yacubovich J, Krasnov T et al. (2015). Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel. *Pediatric Blood and Cancer*. 62: 103–108.
23. Link DC. (2019). Mechanisms of leukemic transformation in congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 26 (1): 34–40. doi: 10.1097/MOH.0000000000000479.
24. Makaryan V, Kelley ML, Fletcher B, Bolyard AA, Aprikyan AA, Dale DC. (2017). Elastase inhibitors as potential therapies



- for ELANE-associated neutropenia. *Journal of leukocyte biology*. 102 (4): 1143–1151.
25. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA et al. (2015). The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Current Opinion in Hematology*. 22: 3–11.
26. Morishima T, Watanabe K, Niwa A et al. (2014). Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica*. 99 (1): 19–27.
27. Nasri M, Ritter M, Mir P et al. (2020). CRISPR/Cas9-mediated ELANE knockout enables neutrophilic maturation of primary hematopoietic stem and progenitor cells and induced pluripotent stem cells of severe congenital neutropenia patients. *Haematologica*. 105 (3): 598–609.
28. Newburger PE, Dale DC. (2013). Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Seminars in hematology*. 50 (3): 198–206.
29. Ozone S, Imamura T, Fukushima–Nakase Y et al. (2016). Case reports of severe congenital neutropenia treated with unrelated cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning. *Journal of Pediatric Hematology-Oncology*. 38: 49–52.
30. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA et al. (2010). Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *British Journal of Haematology*. 150: 196–199.
31. Salehi T, Fazlollahi MR, Maddah M et al. (2012). Prevention and control of infections in patients with severe congenital neutropenia; a follow up study. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 11 (1): 51–56.
32. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. (2017). Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 3: 17032.
33. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. (2019). Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 133: 149–162.
34. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 40 (1): 24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
35. Touw IP. (2022). Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. *Curr Opin Hematol*. 29 (1): 27–33.
36. Tran NT, Graf R, Wulf-Goldenberg A et al. (2020). CRISPR-Cas9-Mediated ELANE Mutation Correction in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells to Treat Severe Congenital Neutropenia. *Mol Ther*. 28 (12): 2621–2634.
37. Tulpule A, Kelley JM, Lensch MW et al. (2013). Pluripotent stem cell models of Shwachman-Diamond syndrome reveal a common mechanism for pancreatic and hematopoietic dysfunction. *Cell Stem Cell*. 12 (6): 727–736.
38. Walkovich K, Connelly JA. (2019). Congenital Neutropenia and Rare Functional Phagocyte Disorders in Children. *Hematol Oncol Clin North Am*. 33 (3): 533–551. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.004.

#### Відомості про авторів:

**Боярчук Оксана Романівна** – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. +38(0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.  
Стаття надійшла до редакції 03.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.