



Биолог. журн. Армении, 4 (73), 2021

COVID-19 КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ИНДУКЦИИ РЕЦИДИВА ИНФЕКЦИИ *PLASMODIUM VIVAX*

Л.Г. НИАЗЯН², Т.Н. ГАЛЕЧЯН², А.Ф. КАРАПЕТЯН¹

ЕГУ, факультет биологии¹

Национальный Центр Инфекционных Болезней, МЗ РА²

Lyudmila.Niazyan@gmail.com

COVID-19 приводит к цитокиновому шторму, который непосредственно влияет на более тяжелые манифестации заболевания [6, 13]. При условии, что паразитемия редко превышает 2-3 %, *P. vivax* может привести к выраженному течению заболевания из-за повышенного иммунного ответа хозяина [8]. Мерозоиты *P. vivax* заражают только ретикулоциты, в отличие от других видов малярии, которые заражают все стадии эритроцитов. В описанном нами случае мы постулируем, что инфекция COVID-19 с ее цитокиновой реакцией была ответственна за индукцию рецидива *P. vivax*. Факторами повторной реактивации служили: 1) короновиральная инфекция, при которой на фоне анемии наблюдается увеличение уровня ретикулоцитов, по отношению к которым *P. vivax* имеет особенное предпочтение; 2) вакцинация против короновиральной инфекции в синергизме с естественной инфекцией привели к сверхактивации иммунного ответа организма.

Малярия – короновирал – вакцинация – анемия – ретикулоциты – рецидив

COVID-19-ը հանգեցնում է ցիտոկինային հոդմի, որը պատասխանատու է հիվանդության ավելի ծանր դրսևորումների համար [6, 13]: Չնայած պարագիտեմիան հազվադեպ է գերազանցում 2-3 %-ը, բայց *P. vivax*-ը կարող է հանգեցնել հիվանդության ախտանշանային ընթացքի՝ օրգանիզմի իմունային պատասխանի բարձրացման պատճառով [8]: *P. vivax*-ով վարակված հիվանդների՝ ռետիկուլոցիտների նկատմամբ բացառիկ նախապատվությունը հանգեցնում է զգալիորեն ավելի ցածր պարագիտեմիայի մակարդակի՝ *P. falciparum*-ի հետ համեմատած: *P. vivax*-ի մերոգոիտները վարակում են միայն ռետիկուլոցիտները՝ ի տարբերություն մալարիայի այլ տեսակների, որոնք ախտահարում են էրիթրոցիտներ ըլուր փուլերում: Հետևաբար՝ մենք ենթադրում ենք, որ մեր պացիենտի դեպքում *P. vivax*-ի ռեցիդիվի առաջացման համար պատասխանատու էր COVID-19 վարակը՝ իր ցիտոկինային պատասխանով: Մեր վարկածը հիմնված է նախկինում մալարիա հիվանդության և պարբերաբար արձանագրված հիվանդության փաստի վրա, և այս պարագայում վերակտիվացման հնարավոր պատճառներն են՝ 1-ը, COVID-19 վարակով պայմանավորված անեմիան (սակավարյունությունը)՝ դրդելով ռետիկուլոցիտների մակարդակի բարձրացում: 2-ը, բնական վարակին զուգընթաց կորոնավիրուսային վարակին պատվաստումը, որոնք համակցված հանգեցրել են օրգանիզմի իմունային պատասխանի գերակտիվացման:

Մալարիա – կորոնավիրուս – պատվաստում – անեմիա – ռետիկուլոցիտներ – ռեցիդիվ

COVID-19 leads to a cytokine storm, which is responsible for the more severe manifestations of the disease [6,13]. While parasitemia rarely exceeds 2-3 %, *P. vivax* can still result in significant disease due to increased host immune response [8]. This exclusive preference for reticulocytes results in significantly lower parasitemia levels in patients infected with *P. vivax* as compared to *P. falciparum*. Merozoites of *P. vivax* only infect reticulocytes unlike other species of malaria which will infect all stages of the red blood cell. Hence, we postulate that the COVID-19 infection, with its cytokine response was responsible for induction of *P. vivax* relapse in our case.

Our hypothesis is based on circumstantial evidence in form of documented malaria and episodes of relapses in past, and in this specific condition a possibility of re-activation due to 1) COVID-19 infection induced anemia, which boosted the higher level of reticulocytes; 2) vaccination against coronavirus infection in synergism with natural infection led to over-activation of the body's immune response.

Malaria – COVID-19 – vaccination – anemia – reticulocytes – relapse

Малярия является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, которая является значительным бременем болезней во всем мире. Согласно данным, приведенным в докладе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2020г., за последние четыре года число случаев заболевания малярией практически не менялось, и в 2019 году оно составило 229 миллионов. Уровень смертности снизился, но незначительно – с 411 тыс. в 2018 году до 409 тыс. в 2019-м. В 2018 г. на долю *P. falciparum* приходилось примерно 99,7 % случаев заболевания малярией в Африканском регионе ВОЗ, 50% случаев в регионе Юго-Восточной Азии ВОЗ, 71 % случаев в регионе Восточного Средиземноморья и 65% в регионе Западной части Тихого океана. Однако за последние два года ситуация по борьбе с малярией значительно осложнилась из-за COVID-19, поскольку даже небольшие сбои в доступе к лечению могут привести к росту смертности.

Малярия является результатом заражения одноклеточными паразитами, принадлежащими к роду *Plasmodium*. Известно, что пять видов *Plasmodium* вызывают заболевания у людей: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* и *P. knowlesi*. Во всем мире на *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium vivax* приходится большинство случаев малярии.

Малярийные паразиты передаются от комара к его хозяину-человеку в виде спорозоитов в результате укуса инфицированной самки комара. После этого спорозоиты немедленно мигрируют в печень, где вторгаются в гепатоциты и образуют шизонты. Когда эти шизонты разрываются, мерозоиты *Plasmodium* высвобождаются в кровь. Эта стадия крови совпадает с симптомами малярии у хозяина. *P. vivax* имеет спящую стадию гипнозонта в печени. Гипнозоиты могут оставаться в спящем режиме в течение нескольких месяцев или даже лет, вызывая рецидивирующую инфекцию, когда они вновь попадают в кровоток [4]. Мерозоиты *P. vivax* заражают исключительно ретикулоциты, что приводит к значительно более низким уровням паразитемии у пациентов, инфицированных *P. vivax*, по сравнению с *P. falciparum*. Хотя паразитемия редко превышает 2-3 %, *P. vivax* может привести к значительному заболеванию из-за повышенного иммунного ответа хозяина [8].

Правительство Республики Армения внедрило интегрированный подход в борьбе с малярией. Благодаря интенсивным мерам, примененным в борьбе с малярией, ее элиминации и борьбе за его предотвращение, удалось добиться значительных успехов в предотвращении дальнейшего распространения этого заболевания. И как результат - местная передача малярии была прервана, а с 2006 года ни одного случая местной малярии не было зарегистрировано в Республике Армения. Армения является одной из тех стран Европейского региона ВОЗ, вставших на путь элиминации малярии, достигнувших этого результата на всей территории страны. Европейский регион был объявлен свободным от малярии в 2015 году. В числе последних стран, получивших сертификат ВОЗ о ликвидации малярии, - Туркменистан (2010 г.), Армения (2011 г.), Кыргызстан (2016 г.) и Узбекистан (2018 г.).

Сегодня основная задача, стоящая перед Республикой Армения, это сохранить статус свободной от малярии страны и в будущем, реализуя превентивные меры для недопущения реинтродукции малярии в стране, чтобы она вновь не укоренилась.

После регистрации последних местных случаев малярии в Армении практически ежегодно регистрируются завозные случаи малярии. Однако это свидетельствует об актуальности вопроса профилактики проникновения малярии в страну, то есть ее реинтродукции.

Внедренные нами научно-практические разработки и алгоритмы положительно сказались на тенденции выявляемости, диагностики трансмиссивных болезней, которым в недостаточной мере уделялось внимание системой здравоохранения. В 2019 г. впервые в Армении в клинической инфекционной больнице “Норк” (КИБН) была диагностирована лихорадка Денге, которая была лабораторно подтверждена методом ПЦР.

В условиях новых реалий важно также избежать упущения случаев и/или поздней диагностики трансмиссивных заболеваний на фоне коронавирусной пандемии.

Материал и методика. Материалом для работы послужила кровь пациента, зараженного малярией. Описанный случай завозной малярии был зарегистрирован в ИКБН в июне 2021г. у пациента, прибывшего в Армению из Франции.

Для обнаружения эритроцитарных форм плазмодиев и определения их вида использовали препараты крови, приготовленные методом тонкого мазка и толстой капли, окрашенные по методу Романовского–Гимзы. Чувствительность метода толстой капли такова, что при просмотре 100-150 полей зрения можно обнаружить около 8 паразитов в 1 мкл крови. В тонком мазке сохраняются морфологические особенности как пораженного эритроцита, так и присущие данному виду паразита. Сначала микроскопируют толстую каплю, затем для уточнения вида паразита – тонкий мазок. Определение вида паразита основано на совокупности ряда признаков самого паразита и пораженного эритроцита (рис.1). Препарат считается отрицательным, если паразиты не обнаружены после просмотра 100 полей зрения толстой капли [1]. Были проведены также биохимические и серологические клинико-лабораторные исследования, а также инструментальное обследование (УЗИ и КТ легких). Диагноз SARS-CoV-2 подтвержден ПЦР назофарингеального мазка.

Результаты и обсуждение. После полного излечения и выписки из больницы, через 14 дней после подтверждения диагноза SARS-CoV-2 методом ПЦР у пациента было отмечено возобновление лихорадки до 41°C, а также озноб, общая слабость, который в комплексе с эпидемиологическим детальным анализом направили на адекватную клинико-лабораторную диагностику, в результате которого подтвердилось подозрение на реактивацию малярийной инфекции *P.vivax*. В эпиданамнезе отмечается 6 лет назад перенесенная малярийная инфекция в Судане, которая выражалась в последующем периодическими рецидивами, в течение которых пациент не был надлежаще излечен, а последний рецидив был отмечен 18 месяцев назад.

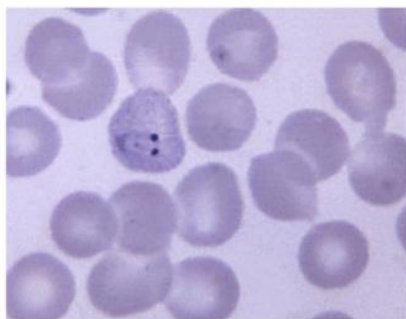


Рис.1. Кольцевые трофозоиты *Plasmodium vivax* в крупных ретикулоцитах в мазке крови. Окраска по методу Романовского-Гимза.

По результатам клинико-лабораторного анализа отмечались высокие показатели воспалительного процесса (на 02.06.2021 – СРБ 74 мг/л, прокальцитонин – 13.6 нг/мл, уровень ферритина – 703,7 мкг/л, в лейкоформуле отмечалась нейтрофилия, лимфопения, палочкоядерный сдвиг (67 %), сегментоядерных (25 %), эозинофилы (0 %), базофилы (0 %) (табл. 2,3). Симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта, а также неврологические манифестации не отмечались. Считаем важным также отметить факт анти-COVID-вакцинации пациента за неделю до регистрации короновиральной инфекции.

В период госпитализации, после получения двух доз гидроксихлорокина, наблюдалась выраженная тромбоцитопения (табл.1).

Таблица 1. Лабораторные исследования. Общий анализ крови

Дата	WBC лейкоциты N 4-10x10 ⁹ /μL	RBC Эритроциты N 3,90-5,60x10 ⁹ /μL	PLT тромбоциты N150-400x10 ³ /μL	HGB гемоглобин N110-170g/l	HCT Гематокрит N39-52%	СОЭ мм/ч	Соотношение популяций		
							LYM N 1.00-3.00 x10 ³ /μL	MON N0.20-0.80 x10 ³ /μL	NEU N1.60-7.00 x10 ³ /μL
02.06.21		4,73	121	145	43,2	14	0,64	0,51	
03.06.21	4,1	4,44	101	118	31		0,82	0,74	2,53
04.06.21	3,1	4,46	28	122	31		0,65	0,42	2,03
05.06.21	3,91	4,17	35	113	28,5		1,01	0,67	2,22
06.06.21	3,56	4,2	42	129	36,3		1,07	0,25	2,16
07.06.21	3,91	3,91	110	121	33,7		1,91	0,5	1,71
08.06.21	5,08	4,0	160	118	34,7		1,96	0,61	2,14

Таблица 2. Лабораторные исследования. Биохимическое исследование крови

	Аминотрансферазы ALT AST N 0-31 0-32U/L		Общий билирубин мкмоль/л	Креатинин 53-97 мкмоль/л	Мочевина 2,5-8,3 ммоль/л	Na/K/Ca ммоль/л	Глюкоза N 4,0-6,1 ммоль/л
02.06.2021	19	33	47,5				7,1
04.06.2021	37	69					7,7
05.06.2021	53	44	34	98	6,9	135/3,8/1,3	
07.06.2021	25	11	16			137/4,1/1,2	6,2

Таблица 3. Лабораторные исследования. Серологическое исследование крови

	CRP N12 мг/л	P/PI N12,3-15,7сек/78-110%	APTT N25-43 сек.	INR N0,85-1,2	Fibrinogen N200-400 г/л	Ferritin N 30-400мкг/л	Procalcitonin 0,05 нг/мл
02.06.2021	73,80				595	703,7	13,6
04.06.2021	101	16,5/56,9	42,5	1,42	498		
07.06.2021	61						4,54

По результатам микроскопии “толстой капли” и “тонкой капли” на 03.06.21 подтвержден диагноз *P. vivax*; результаты ПЦР тестов на вирусные геморрагические лихорадки отрицательные. В общем анализе мочи уровень белков составляла 0,066 ‰. УЗИ пациента установила гепато- и спленомегалию (селезенка: 14,7*4,5 см, печень: правая доля 18,0 см, левая доля 8,0 см). На фоне курса лечения: инфузионная терапия (NaCl 0,9 %, р-р Рингера), гидроксихлорохин в дозировке 800 мг и 400 мг, с третьего дня прием гидроксихлорохина был приостановлен и была добавлена комбинация Artesunate/Amodiaquine, а с пятого дня – примахин 22 мг, соответственно. Пациент выписывался с улучшением состояния и отрицательным результатом микроскопии крови на наличие *P. vivax*. Был прописан дальнейший прием примахина для завершения полного курса в течение 14 дней, что играет важную роль для предупреждения повторного рецидива.

Типичный инкубационный период для *P. vivax* составляет от 12 до 17 дней, но рецидив может произойти спустя до 2 лет от спящих гипнозоитов. [3] Классические клинические признаки и симптомы малярии включают лихорадку, головную боль, тошноту, рвоту, миалгию, анемию и желтуху. Постановка клинического диагноза малярии иногда является сложной задачей из-за неспецифических симптомов и совпадения признаков и симптомов с другими лихорадочными заболеваниями. Из-за жизненного цикла паразита пациенты с малярией *P. vivax*, как правило, имеют пароксизмальные лихорадки примерно каждые от 42 до 56 часов. [14]. Анемия является наиболее распространенным симптомом у взрослых и детей, живущих в эндемичных районах *P. vivax*. В отличие от малярии *P. falciparum*, полисистемная органная недостаточность встречается реже. Тем не менее, есть сообщения о случаях тяжелой малярии *vivax* [7-10]. ОРДС может возникать вторично по отношению к воспалительным иммунным реакциям хозяина на паразитию [8, 14].

Частота рецидивов после инфекции *P. vivax* географически варьируется от 8 до 80 %, причем значительная доля населения содержит спящие, но неактивные гипнозоиты в эндемичных районах [20]. Точный механизм, вызывающий эту активацию, хотя и неясен, связанный цитокинный ответ с системным заболеванием был постулирован в рецидиве *P. vivax* [7]. Было обнаружено 36 статей, в которых были выявлены вирусные сопутствующие инфекции, причем денге и ВИЧ являются наиболее распространенными вирусными коинфекциями.

В обычных условиях, заражение исключительно ретикулоцитов приводит к значительно более низким уровням паразитемии у пациентов, инфицированных *P. vivax*.

На фоне гемолиза эритроцитов отмечается наблюдаемое снижение гематокрита, что также присуще малярии и SARS-CoV-2, поскольку оба используют CD-147 для входа в эритроциты, и представляют собой трансмембранный гликопротеин, принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов [9], и непосредственно участвует в развитии опухолей, инвазии плазмодиями и вирусной инфекции [4, 5, 15, 22].

Аутоиммунная гемолитическая анемия – это расстройство, вызванное наличием аутоантител, атакующих нормальные мембраны эритроцитов с комплексом протеинов S-CD147 (SARS-CoV-2), в результате чего запускается процесс гемолиза, что в свою очередь приводит к укорочению возраста эритроцитов (нормальный возраст эритроцитов колеблется от 100 до 120 дней) [9, 12]. Это состояние превышает способность костного мозга вырабатывать новые эритроциты, тем самым увеличивая уровень ретикулоцитов в крови. Процесс гемолиза может происходить как внутри кровеносных сосудов (внутрисосудистый), так и вне кровеносных сосудов с участием ретикулоэндотелиальной системы. Антиген на мембране эритроцитов распознается как чужеродный и разрушается в селезенке, печени или костном мозге (внесосудистый) [17].

Механизм снижения уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с COVID-19 очень ограничен. Согласно литературным данным, присутствие белка spike в вирусе играет роль в процессе его прикрепления к CD147 в эритроцитах, что вызывает высвобождение гемоглобина из эритроцитов. Имеются также данные, подтверждающие, что вирусные белки, такие как Orf1ab, ORF3a и ORF10, способны связываться с порфирином в геме, образуя комплекс и вызывая разрушение гема [11]. Подобная молекулярная мимикрия считается определяющим фактором заболеваемости АГА при инфекции COVID-19, схожей с малярийной инфекцией. Анкирин-1 (ANK-1), белок в мембране эритроцитов, имеет тот же антигенный эпитоп и к белку Spike в SARS-CoV-2, а также малярийных плазмодиев, так что разрушение эритроцитов является частью механизма иммунной защиты пациента, который может вызвать снижение уровня гемоглобина [2]. Механизм этого патофизиологического процесса послужил основанием для широкого применения антималярийных препаратов при лечении короновиральной инфекции, предотвращая от атаки неструктурных белков SARS-CoV-2 гема и образования порфиринового комплекса [18]. Однако в данном случае наша гипотеза основана на косвенных доказательствах в виде документально подтвержденной малярии с последующими периодическими рецидивами в анамнезе. Мы постулируем, что повторная реактивация *P. Vivax* была вызвана: 1) перенесенной естественной короновиральной инфекцией, при которой на фоне анемии наблюдается увеличение уровня ретикулоцитов, которые и “предпочитают” *P.vivax*; 2) вакцинация против короновиральной инфекции с одновременным течением естественной инфекции привела к сверхактивации иммунного процесса организма.

Таким образом, с точки зрения эпидемического процесса приезд иностранных граждан даже из эндемичных стран, но рецидивирующих, также может играть существенную роль в возможной локальной передаче малярии. Повышение продуктивности здравоохранительных мероприятий (ранняя диагностика болезни, улучшенное ведение больного, а также активный эпидемиологический надзор), приводит к повышенной готовности к новым вспышкам. Вместе с тем, необходимо учитывать, что ранняя диагностика может быть неадекватна в условиях пандемии. Пациенты с симптомами лихорадки, головных болей и миалгий должны быть обследованы на предмет малярийной инфекции, особенно если они принадлежат к эндемичному региону или имеют историю малярии. Ранняя диагностика может значительно снизить заболеваемость и смертность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов . Методические указания. МУК 4.2.3222—14. https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/493/muk-4.2.3222_14.pdf.
2. Angileri F., Legare S., Gammazza A.M., Macario E.C., Macario A.J.L., Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? Br. J. Haematol., 190, 2, e92-3. 2020. <https://doi.org/10.1111/bjh.16883> PMID:32453861
3. Baird J.K. Evidence and implications of mortality associated with acute Plasmodium vivax malaria. Clin Microbiol Rev. Jan; 26, 1, 36-57, 2013. [PMC free article] [PubMed].
4. Chen Z, Mi L., Xu J., Yu J., Wang X., Jiang J., Xing J., Shang P, Qian A, Li Y, Shaw PX, Wang J., Duan S.. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. J INFECT DIS. 2005; 191: 755-760.
5. Cui J., Huang W., Wu B., Jin J., Jing L., Shi W.P., Liu Z.Y., Yuan L., Luo D., Li L., Chen Z.N., Jiang J.L. N-glycosylation by N-acetylglucosaminyltransferase V enhances the interaction of CD147/basigin with integrin beta1 and promotes HCC metastasis. J. Pathol., 245, 41-52, 2018.

6. Dayananda K.K., Achur R.N., Gowda D.C. Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of *Plasmodium vivax* malaria. *J Vector Borne Dis.* Jan-Mar; 55, 1, 1-8, 2018. [PMC free article] [PubMed]
7. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res.* 7, 11, 2020. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Hemmer C.J., Holst F.G., Kern P., Chiwakata C.B., Dietrich M., Reisinger E.C. Stronger host response per parasitized erythrocyte in *Plasmodium vivax* or ovale than in *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop. Med. Int. Health.* Jun; 11, 6, 817-23, 2006. [PubMed]
9. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Cao, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*, 395, 497-506, 2020.
10. Kochar D.K., Saxena V., Singh N., Kochar S.K., Kumar S.V., Das A. *Plasmodium vivax* malaria. *Emerg Infect Dis.* Jan; 11, 1, 132-4, 2005. [PMC free article] [PubMed].
11. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. China: Sichuan University of Science and Engineering; 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12120912>
12. Longo D.L., Kasper D.L., Jameson J.L., Fauci A.S., Hauser S.L., Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. United States: McGraw-Hill; 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01837.x>
13. Newman R.D., Parise M.E., Barber A.M., Steketee R.W. Malaria-related deaths among U.S. travelers, 1963-2001. *Ann Intern Med.* Oct 05;141, 7, 547-55, 2004. [PubMed]
14. Price R.N., Tjitra E., Guerra C.A., Yeung S., White N.J., Anstey N.M. Vivax malaria: neglected and not benign. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* Dec; 77, (6 Suppl), 79-87, 2007. [PMC free article] [PubMed].
15. Pushkarsky T., Zybarth G, Dubrovsky L, Yurchenko V, Tang H, Guo H, Toole B, Sherry B, Bukrinsky M. CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 6360-6365, 2001.
16. Sardar S., Sharma R., Alyamani T.Y.M., Aboukamar M. COVID-19 and *Plasmodium vivax* malaria co-infection. *IDCases.* 2020;21:e00879. doi:10.1016/j.idcr.2020.e0087
17. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Penyunting SS. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Jakarta: Interna Publishing; p. 1162, 2009.
18. Torti L., Maffei L., Sorrentino F., De Fabritiis P., Miceli R., Abruzzese E. Impact of SARS CoV-2 in Hemoglobinopathies with Immune Dysfunction and Epidemiology. A Protective Mechanism from Beta Chain Hemoglobin Defects? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020 Jul 1;12(1):e2020052. doi:10.4084/MJHID.2020.052. PMID: 32670530; PMCID: PMC7340215.
19. White N.J. Determinants of relapse periodicity in *plasmodium vivax* malaria. *Malar J.* 10, 297, 2011. doi: 10.1186/1475-2875-10-297. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2015. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/gmp/guidelines-for-the-treatment-of-malaria-eng.pdf?sfvrsn=a0138b77_2. Accessed 19 May 2020.
21. Xu Z., Shi L, Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 8, 420-422, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Zhang MY, Zhang Y, Wu XD, Zhang K, Lin P, Bian HJ, Qin MM, Huang W, Wei D, Zhang Z, Wu J, Chen R, Feng F, Wang B, Nan G, Zhu P, Chen ZN. Disrupting CD147-RAP2 interaction abrogates erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *BLOOD.* 131, 1111-1121, 2018.

Поступила 15.09.2021