

Болезнь Шагаса: эпидемиология, диагностика, лечение и глобальные вызовы

Скрябина А. А.¹

ассистент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета
РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Федосеев А. И.¹

студент, лечебный факультет РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Федосеева М. И.¹

студент, лечебный факультет РНИМУ им. Н. И. Пирогова

1 – ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции. Скрябина Анна Александровна; **e-mail:** anna.skryabina.85@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Болезнь Шагаса, вызванная *Trypanosoma cruzi*, остается одной из наиболее значимых тропических болезней, несмотря на более чем вековую историю ее изучения. Заболевание затрагивает около 6-8 миллионов человек по всему миру, включая регионы, где ранее оно не было эндемичным, что связано с глобализацией и миграцией. Передача возбудителя осуществляется через переносчиков (триатомовых клопов), переливание крови, трансплантацию органов и вертикально – от матери к ребенку. Болезнь Шагаса включает две фазы: острую, часто бессимптомную, и хроническую, которая может сопровождаться тяжелыми кардиологическими и гастроэнтерологическими осложнениями. Хроническая кардиомиопатия, как одно из наиболее тяжелых проявлений, существенно ухудшает качество жизни пациентов и требует значительных ресурсов для лечения, включая трансплантацию сердца. Диагностика болезни варьируется от паразитологических методов в острой фазе до серологических тестов в хронической. Современные подходы к лечению включают применение бензнидазола и нифуртимокса, которые эффективны на ранних стадиях, но ограничены в применимости из-за побочных эффектов. Перспективы терапии включают использование генной терапии, вакцин и комбинированных методов (вакцинация и химиотерапия). Важным направлением остается профилактика передачи, особенно через донорскую кровь и органы, что уже успешно внедрено в ряде стран. В статье рассмотрены эпидемиологические особенности, клинические проявления, современные методы диагностики и лечения болезни Шагаса, а также перспективные направления ее изучения. Особое внимание уделено глобальному распространению заболевания и мерам контроля в неэндемичных регионах.

Ключевые слова: болезнь Шагаса, *Trypanosoma cruzi*, эпидемиология, паразитология, трипаносома, тропические болезни

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-2-38-55

Для цитирования: Скрябина А. А., Федосеев А. И., Федосеева М. И. Болезнь Шагаса: эпидемиология, диагностика, лечение и глобальные вызовы. *Медицина* 2025; 13(2): 38-55

Введение

Болезнь Шагаса (БШ) – это антропозооноз, вызываемый протозойным паразитом *Trypanosoma cruzi*. Ежегодно БШ поражает от 6 до 8 миллионов человек по всему миру, что приводит к приблизительно 50 тысячам летальных исходов [1]. По различным оценкам, от 65 до 100 миллионов человек проживают в регионах с повышенным риском

инфицирования [2]. Несмотря на то, что болезнь была впервые описана более века назад, она остается одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения в Латинской Америке.

За последние десятилетия болезнь Шагаса стала вызывать беспокойство и в неэндемичных регионах, таких как Канада, США, Европа, Австралия и Япония, что связано с активной миграцией населения из эндемичных зон. Основными путями передачи инфекции в таких регионах являются переливание крови, трансплантация органов и вертикальный путь (от матери к ребенку).

Болезнь Шагаса протекает в двух фазах: острой и хронической. Острая фаза характеризуется высокой паразитемией и в большинстве случаев протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями (лихорадка, анорексия, тахикардия) [3]. У 90% пациентов острые симптомы исчезают спонтанно, а у 60-70% инфицированных болезнь остается бессимптомной на протяжении всей жизни, что классифицируется как неопределенная форма БШ. У 30-40% пациентов заболевание прогрессирует в хроническую фазу, сопровождаясь неврологическими, кардиальными и пищеварительными нарушениями (мегаколон, мегапищевод) или кардиопищеварительными проявлениями.

Хроническая болезнь Шагаса с поражением сердца, известная как шагасная кардиомиопатия, является наиболее тяжелым проявлением болезни, затрагивающим около трети серопозитивных пациентов [4]. В тяжелых случаях единственным вариантом лечения остается трансплантация сердца. Хотя изучение тканевого тропизма паразита позволило выявить его избирательное поражение сердечной ткани, причины перехода от неопределенной формы болезни к симптоматической остаются недостаточно изученными.

Хроническая форма БШ является инвалидизирующим заболеванием, демонстрирующим наивысшие показатели заболеваемости и смертности среди паразитарных инфекций [5]. Экономическое бремя БШ также значительно: ежегодные затраты на лечение составляют 627,5 миллиона долларов США [6]. При этом стоимость лечения на ранних стадиях составляет около 200 долларов на пациента, тогда как в хронической форме расходы увеличиваются до 4000-6000 долларов [7].

С учетом динамично меняющейся эпидемиологической ситуации, охватывающей не только эндемичные, но и ранее неэндемичные страны, в настоящем обзоре представлены данные о глобальном распространении болезни Шагаса – от ее открытия до превращения в значимую проблему общественного здравоохранения.

Открытие болезни Шагаса

Болезнь Шагаса была названа в честь ее первооткрывателя, Карлуса Жустиниану Рибейру Шагаса, родившегося 9 июля 1878 г. в Оливейре, штат Минас-Жерайс, Бразилия [8]. В 1903 г., после окончания медицинского факультета, он начал работу в Министерстве

общественного здравоохранения Бразилии по приглашению его руководителя Освалдо Круза. Именно здесь Шагас реализовал программу применения инсектицидов для борьбы с малярией, которая принесла ему международное признание. За свои достижения он был удостоен множества наград, включая звание почетного доктора Гарвардского университета.

Шагас дважды номинировался на Нобелевскую премию по физиологии или медицине (в 1913 и 1921 гг.), однако так и не получил ее. Это, вероятно, связано с политической оппозицией в Бразилии и недооценкой открытия европейскими учеными [9]. Несмотря на публикацию ключевых характеристик болезни в авторитетных научных изданиях, в архивах Нобелевского комитета за 1921 г. не найдено записей об оценке работы Шагаса, и в том году премия не была присуждена никому [10,11].

14 февраля 1909 г. Шагас обследовал первого пациента с болезнью – двухлетнюю девочку Беренисе. У ребенка были высокая температура, гепатоспленомегалия и отек лица, а в крови обнаружен паразит [8]. Инфекция у Беренисе протекала бессимптомно до конца жизни. Ее участие в клинических исследованиях с 55 до 71 года позволило собрать уникальные данные о долгосрочном течении болезни.

В 1911 г. Шагас описал две формы инфекции: острую, которая может сопровождаться менингоэнцефалитом, и хроническую, характеризующуюся поражением миокарда, нарушением сердечного ритма и сердечной недостаточностью [12].

Впоследствии, благодаря этой работе, исследования болезни активизировались во многих странах Латинской Америки. Первые упоминания о заболевании появились в 1913 г. в Сальвадоре, затем в Перу и Венесуэле (1919), Коста-Рике (1922), Парагвае (1924), Гватемале (1933), Чили (1937), Мексике (1938), Боливии (1942), Колумбии (1947), Никарагуа и Аргентине (1949), Гондурасе (1960) [2].

ДНК *T. cruzi* была обнаружена в мумиях из Чили, Перу и Бразилии, возраст которых оценивается в 9000 лет. Это подтверждает древнее происхождение болезни в регионе [13]. Несмотря на это, болезнь оставалась не описанной до 1909 г., что делает открытие Шагаса уникальным вкладом в паразитологию.

Болезнь Шагаса: патофизиология, переносчики и клинические аспекты

Болезнь Шагаса, или американский трипаносомоз, является серьезным антропозоонозным заболеванием, вызываемым протозойным паразитом *Trypanosoma cruzi*. Его сложная патофизиология и постоянно меняющийся эпидемиологический профиль делают болезнь

важной проблемой общественного здравоохранения, особенно в неэндемичных регионах, где она становится новой угрозой.

Trypanosoma cruzi и переносчики

Trypanosoma cruzi – внутриклеточный паразит, относящийся к отряду *Kinetoplastida* и семейству *Trypanosomatidae*. Он способен инфицировать широкий спектр клеток организма хозяина, включая макрофаги, фибробласты и эпителиальные клетки [14]. Жизненный цикл паразита включает три основные стадии: амастиготы – внутриклеточная пролиферативная форма, характерная для позвоночных животных; эпимастиготы – пролиферативная форма, обитающая в кишечнике переносчиков; трипомастиготы – инфекционная форма, образующаяся из амастигот у позвоночных или из эпимастигот в пищеварительном тракте беспозвоночных [15].

Передача болезни осуществляется через кровососущих клопов подсемейства *Triatominae*, известных как «поцелуйные клопы» [16]. На сегодняшний день описано 140 видов клопов, способных переносить *T. cruzi*, а их ареал охватывает практически весь американский континент. Наиболее значимые виды включают: *Triatoma infestans* (Аргентина, Боливия, Бразилия, Чили, Парагвай, Уругвай, Перу), *Rhodnius prolixus* (Колумбия, Венесуэла, Центральная Америка), *T. dimidiata* (Эквадор, Центральная Америка), *Rhodnius pallescens* (Панама).

В южных штатах США основными переносчиками являются *Triatoma gerstaeckeri*, *T. lecticularia* и *T. sanguisuga* [17].

Пути передачи

Основным путем передачи *T. cruzi* остается трансмиссивный механизм, при котором паразит передается через экскременты инфицированных клопов, попадающие в места укусов или слизистые оболочки. Этот путь имеет большое эпидемиологическое значение, так как тесно связан с социальными и экономическими условиями жизни в эндемичных регионах [18]. Эндемичная зона БШ практически совпадает с ареалом обитания большинства видов *Triatominae*, что делает контроль за популяцией переносчиков эффективной стратегией снижения заболеваемости [19]. В последние десятилетия благодаря усилиям по борьбе с переносчиками в Бразилии, Уругвае, Чили, Аргентине и Парагвае удалось значительно снизить распространенность инфекции [20].

В природном цикле резервуарами *T. cruzi* служат приматы, грызуны и сумчатые. В домашнем цикле основными резервуарами служат люди, собаки и кошки [15]. Передача инфекции через переливание зараженной крови остается серьезной проблемой в неэндемичных странах, особенно среди мигрантов. Этот путь передачи зависит от качества скрининга донорской крови и индивидуальных факторов, таких как паразитарная нагрузка и состояние иммунитета реципиента. Инфицирование через трансплантацию органов

особенно опасно из-за ослабленного иммунитета реципиентов [21]. Врожденная передача инфекции, согласно данным ВОЗ, составляет примерно 5%, а ее риск зависит от генетической изменчивости паразита и иммунного статуса матери и плода [22].

Фекально-оральный механизм передачи, впервые описанный в 1913 г., подтвержден экспериментами на животных. У человека этот механизм наиболее часто реализуется через употребление зараженных продуктов. В Бразилии первые случаи передачи через пищу были зафиксированы в штатах Риу-Гранди-ду-Сул и Пара.

Клинические формы

БШ имеет сложную патофизиологию и разнообразные клинические проявления. В острой фазе заболевания, несмотря на паразитемию, симптомы часто отсутствуют. При наличии клинических проявлений могут наблюдаться лихорадка, миалгия, лимфаденит, гепатомегалия и спленомегалия. Специфические признаки включают шагому (в месте проникновения паразита через кожу) и симптом Романы (при проникновении через слизистую оболочку глаза).

Хроническая форма заболевания у 60-70% пациентов протекает бессимптомно на протяжении всей жизни. Однако у 30-40% инфицированных спустя 10-30 лет развиваются неврологические, желудочно-кишечные или сердечно-сосудистые осложнения.

Менингоэнцефалит может развиваться на этапе острой инфекции, представляя собой редкое, но серьезное осложнение, сопровождающееся воспалительными процессами в центральной нервной системе. В хронической фазе болезни поражение центральной нервной системы чаще проявляется в виде поведенческих и когнитивных нарушений, включая снижение памяти, концентрации внимания и общего уровня интеллектуальной активности. Эти изменения могут быть обусловлены хроническим воспалением, аутоиммунными реакциями и прямым воздействием *T. cruzi* на нервные клетки. Более того, прогрессирующие нарушения в ЦНС значительно ухудшают качество жизни пациентов, создавая дополнительные сложности в диагностике и лечении [23].

Шагасная кардиомиопатия является наиболее серьезным проявлением, сопровождающимся диффузным миокардитом, фиброзом и дилатационной кардиомиопатией с развитием сердечной недостаточности. Некоторые исследования показывают, что пациенты с хронической инфекцией *T. cruzi* могут находиться в состоянии гиперкоагуляции, однако его патогенез остается несным [24].

Желудочно-кишечные формы, включая мегаколон и мегапищевод, обусловлены денервацией энтеральной нервной системы, что приводит к нарушению моторики пищеварительного тракта. Эти состояния значительно ухудшают качество жизни пациентов и, при сопутствующем поражении сердца, усугубляют прогноз заболевания.

Диагностика

Диагностика БШ возможна на любой стадии заболевания и требует комплексного подхода, включающего анализ клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. В острой фазе основными методами выявления паразита являются паразитологические тесты, такие как мазок крови, метод «толстой капли» и исследование гемокультуры. Ксенодиагностика и полимеразная цепная реакция (ПЦР) используются для уточнения диагноза и мониторинга инфекции.

В хронической фазе диагностика основывается на серологических исследованиях, направленных на обнаружение антител IgG к *T. cruzi*. Для подтверждения диагноза необходимо проведение как минимум двух серологических тестов, таких как непрямая иммунофлуоресценция, реакция гемагглютинации или иммуноферментный анализ (ИФА). При скрининге донорской крови зачастую достаточно одного ИФА для оценки безопасности.

Электрокардиография (ЭКГ) является основным методом выявления кардиологических осложнений. Ранние признаки шагасной кардиомиопатии включают нарушения проводимости, такие как блокада правой ножки пучка Гиса и передней ветви левой ножки, а также множественные экстрасистолы, нарушения реполяризации, появление патологических зубцов Q и низкий вольтаж комплекса QRS. БШ характеризуется высокой аритмогенностью, проявляющейся синусовой и узловой брадикардией, фибрилляцией предсердий, трепетанием предсердий, атриовентрикулярными блокадами и желудочковыми тахикардиями.

Эхокардиография позволяет оценить структурные изменения сердца, включая локализованный фиброз и дилатационную кардиомиопатию. У пациентов с острым симптоматическим течением болезни может сопровождаться перикардальным выпотом, зарегистрированным у 42% пациентов в одном исследовании [25].

Особое внимание следует уделять диагностике неврологических осложнений, особенно у мужчин среднего возраста из эндемичных регионов с иммуносупрессией и признаками поражения центральной нервной системы [26]. Менингоэнцефалит, связанный с острой инфекцией, и когнитивные нарушения в хронической фазе требуют дифференциальной диагностики с другими неврологическими состояниями.

Лечение

Лечение БШ включает специфическую антипаразитарную терапию и симптоматическое лечение. Основными препаратами антипаразитарной терапии являются бензнидазол и нифуртимокс. Они эффективны при острой инфекции, врожденной форме и реактивации заболевания на фоне иммуносупрессии. Однако их применение часто сопровождается значительными побочными эффектами, что приводит к прерыванию курса лечения.

При хронической форме заболевания на сегодняшний день нет консенсуса относительно целесообразности антипаразитарной терапии, но исследования показывают, что она может замедлить прогрессирование болезни в отдельных случаях.

Бензнидазол и нифуртимокс относятся к нитрогетероциклическим соединениям, содержащим нитрогруппу, связанную с имидозольным (бензнидазол) или фурановым (нифуртимокс) кольцом. Эти препараты являются пролекарствами, активируемыми митохондриальной флавин-зависимой нитроредуктазой первого типа (*TcNTR-1*) в паразите. Специфичность действия обусловлена отсутствием аналогичного фермента у хозяина-млекопитающего.

Многопрофильное исследование BENEFIT (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis), в котором изучалось лечение пациентов с хронической шагасной кардиомиопатией бензнидазолом, не выявило замедления прогрессирования тяжелых форм кардиомиопатии [27]. Однако лечение способствовало снижению частоты осложнений, что подтверждает его значение в управлении болезнью. В недавнем клиническом исследовании BENDITA было показано, что сокращение продолжительности лечения с 8 недель до 2 недель при ежедневной дозе 300 мг бензнидазола оказалось эффективным как сразу после завершения курса, так и через 12 месяцев наблюдения [28].

Эффективность лечения зависит от множества факторов, включая стадию и длительность заболевания, возраст пациента, методы оценки терапевтического эффекта, длительность наблюдения, наличие сопутствующих заболеваний и генотипическую чувствительность *T. cruzi* к применяемым препаратам.

В хронической фазе БШ терапия направлена, главным образом, на поддержание состояния пациента. Пациенты с кардиомиопатией Шагаса получают лечение, соответствующее современным протоколам терапии сердечной недостаточности, в зависимости от степени поражения сердца [29]. При тяжелой сердечной недостаточности единственным вариантом остается трансплантация сердца.

У пациентов с поражением пищеварительной системы применяют консервативное или хирургическое лечение, выбор которого зависит от стадии и выраженности заболевания [30]. Пациенты с хроническим бессимптомным течением заболевания требуют тщательного наблюдения. Антипаразитарная терапия назначается в особых случаях: например, женщинам детородного возраста для предотвращения вертикальной передачи инфекции или развития сердечно-сосудистых осложнений [31].

Эндемичные регионы

Предполагается, что предки *Trypanosoma cruzi* попали в Южную Америку с летучими мышами около 7-10 миллионов лет назад [32]. Эти данные подтверждаются обнаружением ДНК *T. cruzi* в мумиях народа чинчорро из региона пустыни Атакама, возраст которых

оценивается в 9000 лет. Перемещение древних народов и их контакт с триатомовыми насекомыми, вероятно, способствовали распространению возбудителя в Латинской Америке.

Исторические записи подтверждают, что контакт местного населения с переносчиками болезни Шагаса происходил задолго до прибытия европейских колонизаторов. Упоминания о болезни встречаются с начала XVI века, когда ее симптомы наблюдались как у коренных народов, так и у европейцев [33].

В 1908 г. во время кампании, связанной со строительством железной дороги в штате Минас-Жерайс (Бразилия), инженер обратил внимание Карлоса Шагаса на крупных кровососущих насекомых, обитавших в местных жилищах и кусавших людей за лицо. При препарации насекомых Шагас обнаружил трипаносом в их задней кишке. Первые случаи заболевания регистрировались преимущественно в сельских районах Латинской Америки. Природные циклы передачи *T. cruzi* тогда оставались ограничены дикой природой. Однако вырубка лесов, урбанизация и массовое переселение сельского населения привели к тому, что болезнь стала антропозоонозом [2].

Классическая эндемичная зона охватывает регионы от юга США до северных районов Аргентины и Чили, включая 21 страну: Аргентину, Белиз, Боливию, Бразилию, Чили, Колумбию, Коста-Рику, Эквадор, Сальвадор, Французскую Гвиану, Гватемалу, Гайану, Гондурас, Мексику, Никарагуа, Панаму, Парагвай, Перу, Суринам, Уругвай и Венесуэлу [19].

Согласно данным Панамериканской организации здравоохранения, около 6 миллионов человек в этом регионе инфицированы *T. cruzi*. Ежегодно регистрируется около 28 000 новых случаев болезни и около 12 000 смертей. Более 65 миллионов человек проживают в зонах с высоким риском заражения [2].

Распределение и эпидемиологические особенности болезни Шагаса варьируются в зависимости от экологических факторов и уровня человеческого вмешательства в естественные экосистемы. Согласно классификации, предложенной Couga и соавт. [20], выделяют четыре эпидемиологические группы.

Первая группа включает Венесуэлу, Перу, Парагвай, Эквадор, Чили, Бразилию, Боливию и Аргентину. Здесь преобладает сердечно-сосудистая форма заболевания, и встречаются все три цикла передачи (дикий, полудомашний, домашний). Контроль за *Triatoma infestans* и передачей паразита через переливание крови в этих странах эффективно реализован.

Вторая группа включает Коста-Рику, Колумбию и Мексику, где доминируют домашний и полудомашний циклы. Контроль переносчиков недостаточен, а наиболее распространенной формой болезни является шагасная кардиомиопатия.

Третья группа включает Сальвадор, Гватемалу, Никарагуа, Панаму и Гондурас. Здесь регистрируются домашний, полудомашний и дикий циклы, но данных о клинических формах БШ в этих странах крайне мало.

Четвертая группа включает США, Гайану, Французскую Гвиану, Гаити, Ямайку, Суринам, Кубу, Белиз и Багамы. В этих странах случаи заболевания регистрируются преимущественно среди мигрантов из эндемичных регионов, где доминирует дикий цикл.

Вмешательство в дикие экосистемы усилило значимость фекально-оральной передачи, особенно в эндемичных регионах, таких как бассейн Амазонки. Примером служат две крупные вспышки в Бразилии: в 2005 г. в штате Санта-Катарина, где 24 человека заразились после употребления сока сахарного тростника, и в 2006 г. в штате Пара, где было зарегистрировано 178 случаев острой формы заболевания после употребления зараженных плодов асаи [34].

За последние десятилетия распространенность болезни Шагаса в Латинской Америке значительно снизилась, однако наблюдается резкий рост числа новых случаев в неэндемичных странах, что превращает заболевание в глобальную проблему общественного здравоохранения [35]. Миграция населения стала ключевым фактором распространения БШ в регионы, где ранее она не была известна [36].

В неэндемичных странах *T. cruzi* может передаваться через переливание крови, трансплантацию органов от инфицированных доноров, а также вертикально – от матери к ребенку во время беременности. Новые случаи заражения через эти пути были зафиксированы в таких регионах, как США, Испания, Швейцария, а недавно и Япония [37].

Систематическое тестирование донорской крови на инфекцию *T. cruzi* было внедрено в США в январе 2007 г. и теперь охватывает 75-90% донорской крови [38]. Большинство центров тестируют все донорские образцы, но небольшое число проверяет только кровь от доноров, которые сообщали о риске заражения (например, выходцы из эндемичных стран или временные жители/путешественники в эндемичные регионы). С 2007 г. Американская ассоциация банков крови (AABB) зафиксировала 1908 подтвержденных случаев инфекции *T. cruzi* среди доноров, большинство из которых зарегистрированы в Калифорнии (707), Флориде (260) и Техасе (176) [39].

В Европе систематическое тестирование донорской крови для выявления инфекции *T. cruzi* впервые было введено в Великобритании (1999), а затем в Испании (2005), Франции и Швеции (2009), Швейцарии (2012) и Бельгии (2013) [37]. Самые высокие показатели серопозитивности отмечены в Италии (3,9% из 128 доноров), Испании (1,91% из 1201), Франции (0,31% из 972), Швейцарии (0,08% из 1183) и Великобритании (0,007% из 38585), тогда как в Нидерландах случаев выявлено не было (0% из 1333) [2].

Трансплантация органов открыла еще один путь передачи *T. cruzi* в неэндемичных странах. В США зафиксировано пять случаев передачи БШ через трансплантацию органов. Кроме того, в 2008 г. 17 органов, предназначенных для трансплантации, были отклонены из-за серопозитивного теста на *T. cruzi* [40]. В Испании передача *T. cruzi* была зарегистрирована при трансплантации пуповинной крови и костного мозга, а недавно был зафиксирован случай передачи заболевания испанке через трансплантацию печени от донора из Боливии [41].

Будущее болезни Шагаса

В 2019 г. исполнилось 110 лет с момента открытия болезни Шагаса, которая по-прежнему остается одной из наиболее значимых, но недостаточно изученных тропических болезней. Более того, БШ активно распространяется в странах, где она ранее не являлась эндемичной. В неэндемичных странах для контроля распространения болезни используют: 1) систематический скрининг донорской крови и органов, обследование пациентов, получающих лекарственную терапию, и новорожденных, инфицированных от матери; 2) улучшение методов клинической диагностики заболевания; 3) обмен данными о болезни Шагаса с коллегами из других стран; 4) обучение медицинского персонала для облегчения диагностики [42].

В то же время эндемичным странам необходимо преодолеть следующие проблемы: контроль основных переносчиков и других видов клопов, которые могут адаптироваться и заменить основных переносчиков; прерывание трансмиссивной и вертикальной передачи *T. cruzi*, а также передачи через переливание крови и трансплантацию органов. Таким образом, несмотря на усилия органов здравоохранения по всему миру, все еще остается множество нерешенных задач по контролю и лечению БШ [43].

Для лечения БШ доступны только два препарата: бензнидазол и нифуртимокс. Оба они вызывают серьезные побочные эффекты, что ограничивает их применение, особенно при длительной терапии. Alpern и соавт. отмечают чрезмерно высокие цены и, как следствие, сложный доступ к препаратам для лечения тропических болезней в США [44].

Инновационным направлением в лечении хронической шагасной кардиомиопатии является генная терапия. В целях модуляции фиброза и воспаления Nonaka и соавт. исследовали потенциал микроРНК *miR-21* как терапевтической мишени [45]. Было выявлено, что блокировка микроРНК *miR-21* с использованием антисмысловой РНК позволила уменьшить воспаление и фиброз сердечной ткани в экспериментальных моделях [46].

Кроме того, долгие годы идут работы по разработке вакцины (в качестве потенциальных компонентов рассматривают использование целых паразитов, очищенные или

рекомбинантные белки и вирусные векторы) и подходов к иммунизации населения. Jones и соавт. пробовали сочетать вакцинацию и химиотерапию на мышинной модели хронической инфекции *T. cruzi* [47]. Мышей инфицировали *T. cruzi* и начинали лечить через 70 дней с использованием низкой дозы бензнидазола и либо низкой, либо высокой дозы вакцины, состоящей из рекомбинантного белка Tc24-C4 и адъюванта – агониста TLR-4. Во время лечения состояние сердца оценивали с помощью эхокардиографии и электрокардиограмм. Конечное гистопатологическое исследование проводилось примерно через 8 месяцев после заражения для измерения степени фиброза и клеточной инфильтрации в сердце. Комбинированное лечение вакциной и химиотерапией улучшило функцию сердца и вызвало устойчивый антиген-специфический иммунный ответ.

Также нельзя не учитывать влияние новых инфекций, таких как COVID-19, на течение БШ. Данный вирус представляет особую опасность для пациентов. Обе болезни более распространены среди маргинализированных групп населения, у которых ограничен доступ к надлежащей медицинской помощи, а воздействие факторов риска существенно выше. Смертность от COVID-19 выше у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или с наличием факторов риска, такими как диабет и ожирение. Эти же состояния часто встречаются у пациентов с БШ. Механизмы патогенеза COVID-19 хотя и не полностью изучены, теоретически создают риск как усугубления сердечной дисфункции, вызванной БШ, так и острой реактивации БШ, связанной либо с иммуномодуляцией, вызванной COVID-19, либо с терапевтической иммуносупрессией. Экономическое воздействие пандемии сильнее всего ощущается на социально-экономически уязвимых слоях населения, что дополнительно усложняет возможность получения необходимого лечения для пациентов с БШ и COVID-19 [48].

Заключение

Болезнь Шагаса, впервые описанная более века назад, остается одной из значимых глобальных проблем здравоохранения. Хотя усилия по контролю заболевания в эндемичных регионах привели к значительному снижению трансмиссивной передачи, рост числа случаев в неэндемичных странах подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Распространение болезни связано с изменениями миграционных потоков, урбанизацией и воздействием человека на экосистемы, что требует адаптации стратегий контроля к новым условиям.

Основные вызовы включают совершенствование методов диагностики, особенно для раннего выявления бессимптомных форм, и разработку новых терапевтических подходов. Современные препараты, несмотря на эффективность, сопровождаются высокой частотой побочных эффектов, что ограничивает их использование. Инновационные направления, такие как генная терапия и комбинированные подходы (вакцинация и химиотерапия),

демонстрируют обнадеживающие результаты в доклинических исследованиях, но требуют дальнейших исследований.

Усилия по борьбе с болезнью Шагаса должны включать не только меры по прерыванию передачи, но и улучшение доступа к лечению для социально уязвимых групп населения, которые страдают от обоих факторов: недостаточной медицинской помощи и высокого уровня риска инфицирования. В этом контексте международное сотрудничество и обмен опытом между эндемичными и неэндемичными регионами играют ключевую роль в достижении успеха в борьбе с болезнью Шагаса.

Литература

1. Schofield C.J., Jannin J., Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol.* 2006; 22(12): 583-588, doi: 10.1016/j.pt.2006.09.011
2. Lidani K.C.F, Andrade F.A., Bavia L., Damasceno F.S., Beltrame M.H., Messias-Reason I.J., Sandri T.L. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front Public Health.* 201; 7: 166, doi: 10.3389/fpubh.2019.00166
3. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001 Sep;1(2):92-100, doi: 10.1016/S1473-3099(01)00065-2
4. Медведева Е.А. Тропические болезни, вызывающие поражение миокарда. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2017; (3): 22-32.
5. Bonney K.M. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite* 2014; 21: 11, doi: 10.1051/parasite/2014012
6. Lee B.Y., Bacon K.M., Bottazzi M.E., Hotez P.J. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(4): 342-348, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70002-1
7. Abuhab A., Trindade E., Aulicino G.B., Fujii S., Bocchi E.A., Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168(3): 2375-2380, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.262
8. Chagas C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1909; 1(2): 159-218, doi: 10.1590/S0074-02761909000200008
9. Coutinho M., Freire O. Jr., Dias J.C. The noble enigma: Chagas' nominations for the Nobel prize. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 Suppl 1: 123-129, doi: 10.1590/s0074-02761999000700012
10. Bestetti R.B. The Non-Award of the Nobel Prize of 1921 to Carlos Chagas: A Tragic Mistake. *Journal of Infectious Diseases & Therapy* 2015; (3): 220, doi: 10.4172/2332-0877.1000220
11. Bestetti R.B., Couto L.B., Cardinali-Neto A. When a misperception favors a tragedy: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol.* 2013; 169(5): 327-330, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.137
12. Chao C., Leone J.L., Vigliano C.A. Chagas disease: Historic perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(5): 165689, doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165689
13. Araújo A., Jansen A.M., Reinhard K., Ferreira L.F. Paleoparasitology of Chagas disease – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 Suppl 1: 9-16, doi: 10.1590/s0074-02762009000900004

14. Lieke T., Steeg C., Graefe S.E., Fleischer B., Jacobs T. Interaction of natural killer cells with *Trypanosoma cruzi*-infected fibroblasts. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145(2): 357-364, doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03118.x
15. Rassi A., Marin-Neto J.A. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375(9723): 1388-1402, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X
16. Coura J.R. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108(8): 962-967, doi: 10.1590/0074-0276130565
17. Stegenga M.E., van der Crabben S.N., Dessing M.C., Pater J.M., van den Pangaart P.S., et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med.* 2008; 25: 157-164, doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02348.x
18. Briceño-León R., Méndez Galván J. The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 Suppl 1: 109-112, doi: 10.1590/s0074-02762007005000095
19. Pérez-Molina J.A., Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018; 391(10115): 82-94, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4
20. Coura J.R., Viñas P.A., Junqueira A.C.V. Ecoepidemiology, Short history and control of chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109(7): 856-862, doi: 10.1590/0074-0276140236
21. Kun H., Moore A., Mascola L., Steurer F., Lawrence G., Kubak B., Radhakrishna S., Leiby D., Herron R., Mone T., Hunter R., Kuehnert M. Chagas Disease in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(11): 1534-1540, doi: 10.1086/598931
22. Howard E.J., Xiong X., Carlier Y., Sosa-Estani S., Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2014; 121(1): 22-33, doi: 10.1111/1471-0528.12396
23. Useche Y., Pérez A.R., de Meis J., Bonomo A., Savino W. Central nervous system commitment in Chagas disease. *Front Immunol.* 2022; 13: 975106, doi: 10.3389/fimmu.2022.975106
24. Echeverría L.E., Rojas L.Z., Gómez-Ochoa S.A. Coagulation disorders in Chagas disease: A pathophysiological systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021; 201: 73-83, doi: 10.1016/j.thromres.2021.02.025
25. Echavarría N.G., Echeverría L.E., Stewart M., Gallego C., Saldarriaga C. Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3): 100507, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100507
26. Shelton W.J., Gonzalez J.M. Outcomes of patients in Chagas disease of the central nervous system: a systematic review. *Parasitology* 2024; 151(1): 15-23, doi: 10.1017/S0031182023001117
27. Rassi A. Jr., Marin J.A. Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; 112(3): 224-235, doi: 10.1590/0074-02760160334
28. Torrico F., Gascón J., Barreira F., Blum B., Almeida I.C., Alonso-Vega C., Barboza T., Bilbe G., Correia E., Garcia W., Ortiz L., Parrado R., Ramirez J.C., Ribeiro .I, Strub-Wourgaft N., Vaillant M., Sosa-Estani S. BENDITA study group. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(8): 1129-1140, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30844-6
29. Ribeiro A.L., Nunes M.P., Teixeira M.M., Rocha M.O.C. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9(10): 576-589, doi: 10.1038/nrcardio.2012.109
30. Matsuda N.M., Miller S.M., Evora P.R.B. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(12): 1219-1224, doi: 10.1590/S1807-59322009001200013

31. Brutus L., Castillo H., Bernal C., Salas N.A., Schneider D., Santalla J.A., Chippaux J.P. Detectable Trypanosoma cruzi parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83(5): 1044-1047, doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0326
32. Hamilton P.B., Teixeira M.M., Stevens J.R. The evolution of Trypanosoma cruzi: the 'bat seeding' hypothesis. *Trends Parasitol.* 2012; 28(4): 136-141, doi: 10.1016/j.pt.2012.01.006
33. Miles M.A. The discovery of Chagas disease: progress and prejudice. *Infect Dis Clin North Am.* 2004; 18(2): 247-260, table of contents, doi: 10.1016/j.idc.2004.01.005
34. Nóbrega A.A., Garcia M.H., Tatto E., Obara M.T., Costa E., Sobel J., Araujo W.N. Oral transmission of Chagas disease by consumption of acai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(4): 653-635, doi: 10.3201/eid1504.081450
35. Pinazo M.J., Gascon J. The importance of the multidisciplinary approach to deal with the new epidemiological scenario of Chagas disease (global health). *Acta Trop.* 2015; 151: 16-20, doi: 10.1016/j.actatropica.2015.06.013
36. Conners E.E., Vinetz J.M., Weeks J.R., Brouwer K.C. A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. *Acta Trop.* 2016; 156: 68-78, doi: 10.1016/j.actatropica.2016.01.002
37. Antinori S., Galimberti L., Bianco R., Grande R., Galli M., Corbellino M. Chagas disease in Europe: a review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med.* 2017; 43: 6-15, doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.001
38. Bern C., Montgomery S.P., Katz L., Caglioti S., Stramer S.L. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21(5): 476-482, doi: 10.1097/QCO.0b013e32830ef5b6
39. Manne-Goehler J., Umeh C.A., Montgomery S.P., Wirtz V.J. Estimating the burden of Chagas disease in the United States. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(11): e0005033, doi: 10.1371/journal.pntd.0005033
40. Schwartz B.S., Paster M., Ison M.G., Chin-Hong P.V. Organ donor screening practices for trypanosoma cruzi infection among US organ procurement organizations. *Am J Transplant.* 2011; 11(4): 848-851, doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03436.x
41. Rodriguez-Guardado A., González M.L., Rodriguez M., Flores-Chavez M., Boga J.A., Gascon J. Trypanosoma cruzi infection in a Spanish liver transplant recipient. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(7): 687.e1-3, doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.022
42. Requena-Mendez A., Albajar-Viñas P., Angheben A., Chiadini P., Gascón J., Muñoz J. Health policies to control Chagas disease transmission in European countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(10): e3245, doi: 10.1371/journal.pntd.0003245
43. Liu Q., Zhou X.-N. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infect Dis Poverty.* 2015; 4:60, doi: 10.1186/s40249-015-0092-7
44. Alpern J.D., Lopez-Velez R., Stauffer W.M. Access to benznidazole for Chagas disease in the United States – Cautious optimism? *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(9): e0005794, doi: 10.1371/journal.pntd.0005794
45. Nonaka C.K.V., Sampaio G.L., Silva K.N., Khouri R., Macedo C.T., Chagas Translational Research Consortium, Rogatto S.R., Ribeiro Dos Santos R., Souza B.S.F., Soares M.B.P. Therapeutic miR-21 Silencing Reduces Cardiac Fibrosis and Modulates Inflammatory Response in Chronic Chagas Disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7): 3307, doi: 10.3390/ijms22073307
46. Santos E.S., Silva D.K.C., Dos Reis B.P.Z.C., Barreto B.C., Cardoso C.M.A., Ribeiro Dos Santos R., Meira C.S., Soares M.B.P. Immunomodulation for the Treatment of Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy: A New Approach to an Old Enemy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 765879, doi: 10.3389/fcimb.2021.765879
47. Jones K.M., Mangin E.N., Reynolds C.L., Villanueva L.E., Cruz J.V., Versteeg L., Keegan B., Kendricks A., Pollet J., Gusovsky F., Bottazzi M.E., Hotez P.J. Vaccine-linked chemotherapy improves cardiac structure and function in a

mouse model of chronic Chagas disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1106315, doi: 10.3389/fcimb.2023.1106315

48. Zaidel E.J., Forsyth C.J., Novick G., Marcus R., Ribeiro A.L.P., Pinazo M.J., Morillo C.A., Echeverría L.E., Shikanai-Yasuda M.A., Buekens P., Perel P., Meymandi S.K., Ralston K., Pinto F., Sosa-Estani S. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease. *Glob Heart.* 2020; 15(1): 69, doi: 10.5334/gh.891

Chagas Disease: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Global Challenges

Skryabina A. A.¹

Assistant, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine

Fedoseev A. I.¹

Student, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine

Fedoseeva M. I.¹

Student, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine

1 – Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author. Skryabina Anna Aleksandrovna; **e-mail:** anna.skryabina.85@mail.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Chagas disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, remains one of the most important tropical diseases despite more than a century of study. The disease affects about 6-8 million people worldwide, including regions where it was not previously endemic due to globalization and migration. Transmission of the pathogen is through vectors (triatom bugs), blood transfusions, organ transplants, and vertically from mother to child. Chagas disease includes two phases: acute, often asymptomatic, and chronic, which may be accompanied by severe cardiologic and gastroenterologic complications. Chronic cardiomyopathy, as one of the most severe manifestations, significantly impairs the quality of life of patients and requires significant resources for treatment, including heart transplantation. Diagnosis of the disease ranges from parasitologic methods in the acute phase to serologic tests in the chronic phase. Current treatment approaches include the use of benznidazole and nifurtimox, which are effective in the early stages but are limited due to side effects. Prospects for therapy include the use of gene therapy, vaccines and combined methods (vaccination and chemotherapy). Prevention of transmission, especially through donated blood and organs, remains important, it has already been successfully implemented in a number of countries. The epidemiologic features, clinical manifestations, modern methods of diagnostics and treatment of Chagas disease, as well as promising directions of its study are considered in the article. Special attention is paid to the global spread of the disease and control measures in non-endemic regions.

Keywords: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, epidemiology, parasitology, trypanosome, tropical diseases

References

1. Schofield C.J., Jannin J., Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol.* 2006; 22(12): 583-588, doi: 10.1016/j.pt.2006.09.011
2. Lidani K.C.F., Andrade F.A., Bavia L., Damasceno F.S., Beltrame M.H., Messias-Reason I.J., Sandri T.L. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front Public Health.* 2019; 7: 166, doi: 10.3389/fpubh.2019.00166
3. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001 Sep;1(2):92-100, doi: 10.1016/S1473-3099(01)00065-2

4. Медведева Е.А. Medvedeva E.A. Tropicheskie bolezni, vyzyvajushhie porazhenie miokarda. [Tropical diseases causing myocardial lesions.]. *Kardiologija: novosti, mnenija, obuchenie* [Cardiology: news, opinions, training] 2017; 3(14): 22-32. (In Russ.)
5. Bonney K.M. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite* 2014; 21: 11, doi: 10.1051/parasite/2014012
6. Lee B.Y., Bacon K.M., Bottazzi M.E., Hotez P.J. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(4): 342-348, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70002-1
7. Abuhab A., Trindade E., Aulicino G.B., Fujii S., Bocchi E.A., Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168(3): 2375-2380, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.262
8. Chagas C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1909; 1(2): 159-218, doi: 10.1590/S0074-02761909000200008
9. Coutinho M., Freire O. Jr., Dias J.C. The noble enigma: Chagas' nominations for the Nobel prize. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 Suppl 1: 123-129, doi: 10.1590/s0074-02761999000700012
10. Bestetti R.B. The Non-Award of the Nobel Prize of 1921 to Carlos Chagas: A Tragic Mistake. *Journal of Infectious Diseases & Therapy* 2015; (3): 220, doi: 10.4172/2332-0877.1000220
11. Bestetti R.B., Couto L.B., Cardinali-Neto A. When a misperception favors a tragedy: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol.* 2013; 169(5): 327-330, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.137
12. Chao C., Leone J.L., Vigliano C.A. Chagas disease: Historic perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(5): 165689, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165689
13. Araújo A., Jansen A.M., Reinhard K., Ferreira L.F. Paleoparasitology of Chagas disease – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 Suppl 1: 9-16, doi: 10.1590/s0074-02762009000900004
14. Lieke T., Steeg C., Graefe S.E., Fleischer B., Jacobs T. Interaction of natural killer cells with *Trypanosoma cruzi*-infected fibroblasts. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145(2): 357-364, doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03118.x
15. Rassi A., Marin-Neto J.A. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375(9723): 1388-1402, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X
16. Coura J.R. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108(8): 962-967, doi: 10.1590/0074-0276130565
17. Stegenga M.E., van der Crabben S.N., Dessing M.C., Pater J.M., van den Pangaart P.S., et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med.* 2008; 25: 157-164, doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02348.x
18. Briceño-León R., Méndez Galván J. The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 Suppl 1: 109-112, doi: 10.1590/s0074-02762007005000095
19. Pérez-Molina J.A., Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018; 391(10115): 82-94, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4
20. Coura J.R., Viñas P.A., Junqueira A.C.V. Ecoepidemiology, Short history and control of chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109(7): 856-862, doi: 10.1590/0074-0276140236

21. Kun H., Moore A., Mascola L., Steurer F., Lawrence G., Kubak B., Radhakrishna S., Leiby D., Herron R., Mone T., Hunter R., Kuehnert M. Chagas Disease in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(11): 1534-1540, doi: 10.1086/598931
22. Howard E.J., Xiong X., Carlier Y., Sosa-Estani S., Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014; 121(1): 22-33, doi: 10.1111/1471-0528.12396
23. Useche Y., Pérez A.R., de Meis J., Bonomo A., Savino W. Central nervous system commitment in Chagas disease. *Front Immunol*. 2022; 13: 975106, doi: 10.3389/fimmu.2022.975106
24. Echeverría L.E., Rojas L.Z., Gómez-Ochoa S.A. Coagulation disorders in Chagas disease: A pathophysiological systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021; 201: 73-83, doi: 10.1016/j.thromres.2021.02.025
25. Echavarría N.G., Echeverría L.E., Stewart M., Gallego C., Saldarriaga C. Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2021; 46(3): 100507, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100507
26. Shelton W.J., Gonzalez J.M. Outcomes of patients in Chagas disease of the central nervous system: a systematic review. *Parasitology* 2024; 151(1): 15-23, doi: 10.1017/S0031182023001117
27. Rassi A. Jr., Marin J.A. Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; 112(3): 224-235, doi: 10.1590/0074-02760160334
28. Torrico F., Gascón J., Barreira F., Blum B., Almeida I.C., Alonso-Vega C., Barboza T., Bilbe G., Correia E., Garcia W., Ortiz L., Parrado R., Ramirez J.C., Ribeiro J., Strub-Wourgaft N., Vaillant M., Sosa-Estani S. BENDITA study group. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(8): 1129-1140, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30844-6
29. Ribeiro A.L., Nunes M.P., Teixeira M.M., Rocha M.O.C. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9(10): 576-589, doi: 10.1038/nrcardio.2012.109
30. Matsuda N.M., Miller S.M., Evora P.R.B. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(12): 1219-1224, doi: 10.1590/S1807-59322009001200013
31. Brutus L., Castillo H., Bernal C., Salas N.A., Schneider D., Santalla J.A., Chippaux J.P. Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(5): 1044-1047, doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0326
32. Hamilton P.B., Teixeira M.M., Stevens J.R. The evolution of *Trypanosoma cruzi*: the 'bat seeding' hypothesis. *Trends Parasitol*. 2012; 28(4): 136-141, doi: 10.1016/j.pt.2012.01.006
33. Miles M.A. The discovery of Chagas disease: progress and prejudice. *Infect Dis Clin North Am*. 2004; 18(2): 247-260, table of contents, doi: 10.1016/j.idc.2004.01.005
34. Nóbrega A.A., Garcia M.H., Tatto E., Obara M.T., Costa E., Sobel J., Araujo W.N. Oral transmission of Chagas disease by consumption of acai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(4): 653-635, doi: 10.3201/eid1504.081450
35. Pinazo M.J., Gascon J. The importance of the multidisciplinary approach to deal with the new epidemiological scenario of Chagas disease (global health). *Acta Trop*. 2015; 151: 16-20, doi: 10.1016/j.actatropica.2015.06.013
36. Connors E.E., Vinetz J.M., Weeks J.R., Brouwer K.C. A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. *Acta Trop*. 2016; 156: 68-78, doi: 10.1016/j.actatropica.2016.01.002

37. Antinori S., Galimberti L., Bianco R., Grande R., Galli M., Corbellino M. Chagas disease in Europe: a review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med.* 2017; 43: 6-15, doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.001
38. Bern C., Montgomery S.P., Katz L., Caglioti S., Stramer S.L. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21(5): 476-482, doi: 10.1097/QCO.0b013e32830ef5b6
39. Manne-Goehler J., Umeh C.A., Montgomery S.P., Wirtz V.J. Estimating the burden of Chagas disease in the United States. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(11): e0005033, doi: 10.1371/journal.pntd.0005033
40. Schwartz B.S., Paster M., Ison M.G., Chin-Hong P.V. Organ donor screening practices for trypanosoma cruzi infection among US organ procurement organizations. *Am J Transplant.* 2011; 11(4): 848-851, doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03436.x
41. Rodriguez-Guardado A., González M.L., Rodriguez M., Flores-Chavez M., Boga J.A., Gascon J. Trypanosoma cruzi infection in a Spanish liver transplant recipient. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(7): 687.e1-3, doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.022
42. Requena-Mendez A., Albajar-Viñas P., Angheben A., Chiadini P., Gascón J., Muñoz J. Health policies to control Chagas disease transmission in European countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(10): e3245, doi: 10.1371/journal.pntd.0003245
43. Liu Q., Zhou X.-N. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infect Dis Poverty.* 2015; 4:60, doi: 10.1186/s40249-015-0092-7
44. Alpern J.D., Lopez-Velez R., Stauffer W.M. Access to benznidazole for Chagas disease in the United States – Cautious optimism? *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(9): e0005794, doi: 10.1371/journal.pntd.0005794
45. Nonaka C.K.V., Sampaio G.L., Silva K.N., Khouri R., Macedo C.T., Chagas Translational Research Consortium, Rogatto S.R., Ribeiro Dos Santos R., Souza B.S.F., Soares M.B.P. Therapeutic miR-21 Silencing Reduces Cardiac Fibrosis and Modulates Inflammatory Response in Chronic Chagas Disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7): 3307, doi: 10.3390/ijms22073307
46. Santos E.S., Silva D.K.C., Dos Reis B.P.Z.C., Barreto B.C., Cardoso C.M.A., Ribeiro Dos Santos R., Meira C.S., Soares M.B.P. Immunomodulation for the Treatment of Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy: A New Approach to an Old Enemy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 765879, doi: 10.3389/fcimb.2021.765879
47. Jones K.M., Mangin E.N., Reynolds C.L., Villanueva L.E., Cruz J.V., Versteeg L., Keegan B., Kendricks A., Pollet J., Gusovsky F., Bottazzi M.E., Hotez P.J. Vaccine-linked chemotherapy improves cardiac structure and function in a mouse model of chronic Chagas disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1106315, doi: 10.3389/fcimb.2023.1106315
48. Zaidel E.J., Forsyth C.J., Novick G., Marcus R., Ribeiro A.L.P., Pinazo M.J., Morillo C.A., Echeverría L.E., Shikanai-Yasuda M.A., Buekens P., Perel P., Meymandi S.K., Ralston K., Pinto F., Sosa-Estani S. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease. *Glob Heart.* 2020; 15(1): 69, doi: 10.5334/gh.891