

Naegleria fowleri як інфекційна передумова первинного амєбного мєнінгоєнцефаліту: морфобіологічні властивості збудника, патофізіологія мєнінгоєнцефаліту та клініко-діагностичні особливості (огляд літератури)

М. М. Марцев^{1,A,B,C,D}, В. А. Павлусенко^{1,A,B,C,D}, О. О. Гордійчук^{1,E,F}, Т. В. Козицька^{2,E,F}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна ²Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – здійснити комплексний аналіз морфобіологічних характеристик *Naegleria fowleri*, а також узагальнити сучасні дані щодо епідеміології, клінічного перебігу, діагностичних підходів і терапевтичних стратегій при первинному амєбному мєнінгоєнцефаліті (ПМ).

Матеріали і методи. Аналіз здійснено на основі наукових публікацій, що індексуються в Web of Science, PubMed, Scopus і Google Scholar. До огляду включено джерела, видані з 1993 до 2025 року, з акцентом на публікаціях за останнє десятиліття. Вивчали результати досліджень *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, клінічні випадки та епідеміологічні дані.

Результати. *Naegleria fowleri* – термофільна амєба, що вільно живе у водоймах, у людини спричиняє блискавичний первинний амєбний мєнінгоєнцефаліт із летальністю понад 97 %. Вона проникає в центральну нервову систему через нюхові шляхи. Найбільшу загрозу становить трофозойна стадія, здатна до активного фагоцитозу клітин мозку та секреції протеолітичних ферментів, металопротеїназ і пороутворювальних білків, що руйнують гематоєнцефалічний бар'єр. Встановлено роль специфічних інтегриноподібних білків та актинінових структур у нейроінвазії. У клінічній практиці пріоритетними методами діагностики є мікроскопія ліквору, ПЛР (включно з real-time і nested ПЛР), LAMP, культуральні дослідження та методи імунозабарвлення. Наведено клінічні випадки виживання після застосування комбінованої терапії з використанням амфотерицину В, мілтефозину, флуконазолу, рифампіцину та азитроміцину. Наведено труднощі лікування через обмежене проникнення препаратів через гематоєнцефалічний бар'єр і нейротоксичність. Обґрунтовано необхідність розроблення нових транспортних систем доставки ліків.

Висновки. *Naegleria fowleri* є небезпечним факультативним паразитом із надзвичайною нейроінвазивністю. Вчасна діагностика й агресивна комбінована терапія є ключем до покращення прогнозу при ПМ. Перспективними напрямками дослідження є пошук молекулярних мішеней, удосконалення методів експрес-діагностики та створення засобів профілактики.

Ключові слова:

Naegleria fowleri, первинний амєбний мєнінгоєнцефаліт, вільноживучі амєби, паразитарні інфекції центральної нервової системи, епідеміологія.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 5(152).
С. 421-430

Naegleria fowleri as an infectious agent of primary amebic meningoencephalitis: morpho-biological properties of the pathogen, pathophysiology of meningoencephalitis, and clinical-diagnostic features (a literature review)

M. M. Martsev, V. A. Pavlusenko, O. O. Gordiichuk, T. V. Kozyska

Aim. To provide a comprehensive analysis of the morphobiological characteristics of *Naegleria fowleri* and summarize current data on the epidemiology, clinical course, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for primary amebic meningoencephalitis (PAM).

Materials and methods. The review is based on scientific publications indexed in Web of Science, PubMed, Scopus, and Google Scholar from 1993 to 2025 with a focus on the past decade. It includes *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo* studies, clinical reports, and epidemiological data.

Results. *Naegleria fowleri* is a thermophilic, free-living amoeba responsible for fulminant primary amebic meningoencephalitis, with a case-fatality rate exceeding 97 %. The trophozoite stage is the primary invasive form, capable of entering the brain via the olfactory nerves. Pathogenic mechanisms involve adhesion to the nasal mucosa, phagocytosis of neural cells, and secretion of metalloproteinases, proteases, and pore-forming proteins, contributing to blood-brain barrier disruption. The amoeba is believed to express actin-associated and integrin-like proteins that facilitate tissue invasion. Diagnostic tools include CSF microscopy, conventional and real-time PCR, LAMP, culture on non-nutrient agar with *E. coli*, and immunostaining techniques. Imaging (CT/MRI) supports diagnosis in cases with elevated intracranial pressure. Clinical evidence supports the efficacy of combination therapy including amphotericin B, miltefosine, fluconazole, rifampin, and azithromycin. However, treatment is complicated by poor central nervous system drug penetration and drug toxicity. Advances in nanocarrier-based delivery systems may improve outcomes.

Conclusions. *Naegleria fowleri* is a highly neuroinvasive facultative parasite with limited treatment options and poor prognosis. Early detection combined with aggressive, multi-drug therapy significantly improves survival. Future research should focus on novel diagnostic markers, therapeutic targets, drug delivery methods, and preventive strategies.

Keywords:

Naegleria fowleri, meningoencephalitis, amoebae, central nervous system parasitic infections, epidemiology.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(5):421-430

Naegleria fowleri – вільноживучий протист, що може проникати в головний мозок після попереднього прикріплення до слизової оболонки носової порожнини, що зумовлює розвиток первинного амебного менінгоенцефаліту (ПАМ) [1]. Епідеміологічну загрозу цього захворювання посилює поширеність амеби у місцевих забруднених прісних водоймах, особливо у регіонах із низьким рівнем санітарії, що зумовлює підвищений ризик інфікування в країнах з обмеженими економічними ресурсами. Крім водного шляху передачі, доведено й можливість інфікування через інгаляцію пилу, що містить цисти *N. fowleri* [2].

Збудник належить до класу *Heterolobosea*, ряду *Schizopyrenida* та родини *Vahlkampfiidae*, більшість представників якої є сапрофітними мешканцями ґрунту та водойм [3]. *N. fowleri* є єдиним відомим патогенним представником цієї родини [4].

Первинний амебний менінгоенцефаліт – інфекційне захворювання центральної нервової системи, коли основною патогенетичною ланкою є набряк мозку та деструкція нейронів [5]. За даними наукової літератури, захворювання у понад 97 % випадків закінчується летально [6]. Клінічна картина ПАМ часто схожа на таку при менінгіті бактеріальної чи вірусної етіології, що ускладнює диференційну діагностику та призводить до затримки призначення необхідного лікування [7].

Попри те, що випадки ПАМ рідкісні, кількість зареєстрованих хворих продовжує зростати в різних географічних регіонах. Це зумовлено біологічними властивостями збудника та глобальними змінами клімату й умов життя. Висока летальність і блискавичний перебіг інфекційного процесу обґрунтовують критичну потребу в ранній діагностиці та призначенні етіотропного лікування як чинників, що детермінують виживання.

Мета роботи

Здійснити комплексний аналіз морфобіологічних характеристик *Naegleria fowleri*, а також узагальнити сучасні дані щодо епідеміології, клінічного перебігу, діагностичних підходів і терапевтичних стратегій при ПАМ.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили аналіз наукових публікацій, що присвячені різним аспектам досліджень *Naegleria fowleri* та первинного амебного менінгоенцефаліту та індексуються у міжнародних базах даних: Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar. Пошук здійснили за ключовими словами: *Naegleria fowleri*, первинний амебний менінгоенцефаліт, вільноживучі амеби, паразитарні інфекції центральної нервової системи, епідеміологія.

До аналізу включено джерела, видані з 1993 до 2025 року, особливу увагу приділено статтям, що опубліковані в останнє десятиліття. Разом із тим, до цього огляду залучено окремі раніше опубліковані праці, що мають фундаментальне значення для вивчення ПАМ.

Проаналізовані публікації включають результати *in vitro*, *in vivo* та *ex vivo* експериментів, клінічні звіти та молекулярно-генетичні дослідження, а також дані звітів Центру з контролю та профілактики захворювань США.

Результати

N. fowleri – одноклітинний гетеротрофний організм, паразит, що вільно живе у середовищі. У життєвому циклі *N. fowleri* розрізняють три стадії: трофозоїта, джгутикову та цисти [8]. У контексті розвитку первинного амебного менінгоенцефаліту найбільше значення має стадія трофозоїта, адже саме вона є інвазивною, її можна виявити під час ліквородіагностики. Трофозоїт, який має діаметр 10–35 мкм, побудований з одного ядра, має амебоїдну форму [9]. Збудник перебуває на цій стадії за сприятливих умов довкілля. *N. fowleri* має високі адаптивні властивості та є мілівиною, що дає їй змогу існувати і в проточних, і в стагнованих водоймах (рис. 1) [8]. Саме на стадії трофозоїта амеба здатна до бінарного поділу, що дає їй змогу швидко розмножуватись за температури від 35 °C до 46 °C.

Механізм цього процесу полягає в тому, що руйнування ядерної оболонки не відбувається як під час звичайного мітозу, і тому цей тип поділу названо закритим мітозом. Внаслідок цього процесу зріла материнська клітина зазнає реплікації генетичного матеріалу, збільшуючись за розмірами. Надалі ДНК мігрує до протилежних полюсів клітини, і потім клітина зазнає поділу, що призводить до утворення двох дочірніх клітин [7]. Температура навколишнього середовища на рівні 35–46 °C сприяє високій рухливості амеб, внаслідок цього трофозоїти починають активно харчуватись бактеріями, що живуть у водоймі. Проте в організмі людини поведінка амеби дещо змінюється та спрямовується на фагоцитоз еритроцитів і лейкоцитів [8].

У разі дії таких екзогенних факторів, як дистильована вода, зміни йонного складу середовища чи зниження концентрації бактерій, трофозоїт переходить у стадію джгутика. Діаметр клітини на стадії з джгутиками становить 10–16 мкм, вона має грушеподібну форму [9]. Два джгутики розташовуються на ширшому кінці клітини та надають клітині значної рухливості, завдяки якій *N. fowleri* може виживати у середовищі за температури від 27 °C до 37 °C. Ця стадія потрібна лише для поширення, не здатна до репродукції та живлення. Оскільки трофозоїт переходить на стадію джгутика лише в разі впливу несприятливих екзогенних чинників довкілля, то цілком зрозуміло, що перехід до джгутикової стадії буде здійснено передусім для зміни середовища існування та переміщення в більш сприятливі умови. У разі переміщення джгутикової стадії у сприятливіші умови, клітина відразу зазнає метаморфозу та перетворюється у трофозоїт амебоїдної форми [11].

Якщо умови для існування трофозоїта надто несприятливі, він інцистуватиметься (утворюватиме цисту). Такими умовами є відсутність їжі, перенаселеність середовища, критичне зниження вологості, накопичення екскретів або вплив температури нижче за 10 °C [8]. Циста має сферичну форму діаметром 7–15 мкм. Ззовні вона гладенька, містить одне ядро [9]. Надзвичайно товста двостінна циста забезпечує належний захист *N. fowleri*. Метаболізм на стадії цисти значно сповільнюється, тому амеба, як і на джгутиковій стадії, не здатна до живлення та розмноження. Амеба може перебувати на стадії цисти тривалий час, і як тільки умови середовища стають сприятливими для життя, *N. fowleri* ексцистується (виходить із цисти) та переходить знову на стадію трофозоїта [12].

Первинний амебний менингоцефаліт виявляють у людей, які нещодавно перебували у прісній воді; це зумовлено тим, що природнім ареалом існування *N. fowleri* є саме вода. Тому найчастіше ПАМ розвивається в організмі людей, що займаються дайвінгом і плаванням у недостатньо хлорованих водоймах. Відомо також, що використання неті-потів для очищення носової порожнини та пазух носа від залишків слизу може призводити до виникнення ПАМ [12]. Встановлено, що вода зі збудником може потрапити до носової порожнини, після чого відбувається її колонізація амебою. Надалі *N. fowleri* адгезується до війчастого епітелію нюхової ділянки носової порожнини, проходить через дірчасту пластинку решітчастої кістки та мігрує до цибулини нюхового нерва [13].

ПАМ має широкий географічний ареал виявлення, зафіксований у різних регіонах світу [14]. Підтверджено, що *N. fowleri* немає лише в Антарктиді [2]. Природним резервуаром для цього протиста є ґрунти та прісні водойми, але збудник чутливий до морської води та висихання [15]. Біофізичною особливістю амеби є те, що вона є представником факультативних термофілів, і тому найбільшу концентрацію *N. fowleri* визначають у гарячих джерелах, де вона може розвиватися за температури до 46 °C (115 °F). Втім, описано випадки виявлення цього протиста в ставках, річках та озерах зі звичайною температурою [15]. Крім того, цю амебу виявлено і в системах розподілу питної води, нехлорованих басейнах, неочищеній питній воді, фонтанах та аквапарках [7].

Важлива епідеміологічна особливість цього протиста – здатність до інцистування. У разі потрапляння амеби в несприятливе середовище, клітина переходить до стадії цисти, в якій перебуває протягом усього несприятливого періоду. Внаслідок наявності товстої ендоцисти, тонкої ектоцисти та пор, що заповнені мукоїдом, паразит може виживати за різних фізико-хімічних умов, навіть за температури 4 °C [1]. Після підвищення температури до оптимального рівня, *N. fowleri* покидає стадію цисти та переходить до стадії активного розмноження. Саме цим пояснюють вищі рівні захворюваності на ПАМ у теплу пору року [2].

Особливої уваги потребують дані, за якими *N. fowleri* може інфікувати організм людини внаслідок вдихання пилу, що містить спори цієї амеби. З цим шляхом передачі пов'язують майже 6,5 % випадків ПАМ. Складність таких випадків обґрунтована насамперед тим, що запобігти вдиханню такого пилу непросто [2].

Про випадки інфікування *N. fowleri* повідомили 39 країн, але найбільшу кількість випадків зафіксовано в Сполучених Штатах Америки, Пакистані, Мексиці, Австралії та Індії (рис. 2). Ці епідеміологічні особливості пояснюють теплішим кліматом і більшою тривалістю теплої пори року у цих країнах, а також широким доступом до забруднених водойм [15].

Так, у березні 2023 року у Флориді Департамент охорони здоров'я повідомив про виявлення інфекції *N. fowleri* в окрузі Шарлотта. У травні того самого року в Карачі (Пакистан) виникла епідемія, що врешті призвела до трьох летальних випадків. У липні 2023 року в тому самому штаті помер 15-річний хлопчик, смерть якого пов'язують із купанням у місцевому струмку [14].

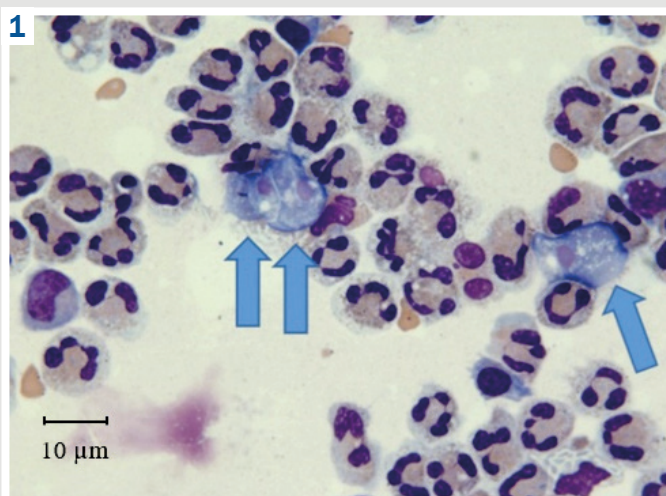


Рис. 1. Трофозоїти *Naegleria fowleri* (стрілки) [10].

Описано випадки трьох смертей від амебного менингоенцефаліту в Луїзіані (США), що зафіксовані в 2011 та 2013 році [17]. У статті P. Soontrapa et al. описано випадок амебного менингоенцефаліту, що зафіксований у Тайланді [18]. Раніше було опубліковано дані про п'ять випадків ПАМ, що діагностовані в Мексиці [19].

У межах дослідження, що здійснили N. K. Bellini et al., у Бразилії вздовж річки Монжоліньо, яка проходить через місто Сан-Карлос, взято 5 проб у різних ділянках – від верхівки водойми до примиської зони. Виявлено такі види амеб роду *Naegleria*: *N. philippinensis*, *N. canariensis*, *N. australiensis*, *N. dobsoni*, *N. gruberi*, – але *N. fowleri* у взятих зразках не зафіксовано [20]. Втім, це не є приводом для ігнорування санітарно-епідемічних норм, адже на початку 2000-х років у Бразилії зафіксовано випадки ПАМ, спричиненого *N. fowleri*. Ба більше, досі остаточно не визначено особливості фізіології названих видів, і тому не варто виключати їхній зв'язок із можливим розвитком хвороб.

Як відомо, амеба може потрапляти до організму людини внаслідок заковтування контамінованої води або через вдихання пилу, що містить цисти цього мікроорганізму. Після потрапляння до носової порожнини, *N. fowleri* прикріплюється до слизової оболонки носа, після чого мігрує по нюхових волокнах, що проходять через решітчасту пластинку, до нюхової цибулини. Потрапивши до цього утворення, рух збудника продовжується вздовж нюхового нерва в напрямку до паренхіми мозку [21].

За допомогою досліджень *in vivo*, *in vitro* та *ex vitro* детально досліджено механізми патогенності *N. fowleri*. Залежно від нейродеструктивних способів впливу розрізняють дві групи цих механізмів: контактнo-залежні та контактнo-незалежні [22]. Контактнo-залежні механізми ґрунтуються на безпосередньому впливі протиста шляхом адгезії до тканин і фагоцитозу паренхіми мозку. Так, за результатами дослідження *in vitro* показано, що *N. fowleri* може адгезуватись і рухатись вздовж слизової оболонки носа через наявність на її базальній мембрані колагену I типу, фібрoneктину та ламініну-1. Здатність амеби адгезуватись до названих компонентів обґрунто-



вують наявністю на її поверхні специфічних інтегрино-подібних білків, наприклад, Nf-актину, який виявлено у цитоплазмі та псевдоподіях амеби.

Є також дані, що підтверджують наявність в структурі клітини *N. fowleri* кінази C – білка родини протеїнкіназ. Зауважимо, що під час досліджень *in vivo* підтверджено підвищення вірулентності штамів *N. fowleri*, які культивовані в аксенічних умовах, після проникнення в мозок мишей майже в 100 разів. Це явище пояснюють експресією амебою специфічних видів білків, особливо білка, що гомологічний до людського ARHGAP28 та виявлений у високовірулентних штамів цієї амеби. Припускають, що він може бути одним із чинників підвищення вірулентних властивостей *N. fowleri* [15].

Крім наведених адгезивних властивостей як одного з факторів контактно-залежних механізмів патогенності, цей протист може фагоцитувати паренхіму мозку за допомогою амебастоми, формування якої кодується білком Nfa1. Білки Nf-актин і Mr2CL5 є не менш важливими в контексті підтримання вірулентних властивостей *N. fowleri*, адже вважають, що вони відіграють важливу роль у процесі адгезії, фагоцитозу та цитотоксичного впливу [23].

Контактно-незалежні механізми зумовлені здатністю *N. fowleri* до продукування матриксних металопротеїназ (ММП), що дають їй змогу проникати до центральної нервової системи. У результаті досліджень підтверджено, що амеби можуть продукувати ММП-2, ММП-9 і ММП-14. ММП-2 і ММП-4 – ферменти, що спеціалізуються на деградації желатину та колагену IV типу. Втім ці сполуки

секретуються передусім протистом як проферменти, що потребують активації за участю ММП-14. Отже, за результатами досліджень, *N. fowleri* секретує ці ММП, що призводить до деградації позаклітинного матриксу, а отже полегшує проникнення збудника з носової порожнини в нюхову цибулину. Тобто секреція ММП змінює властивості гематоенцефалічного бар'єра і дає змогу *N. fowleri* мігрувати до структур головного мозку [15].

Припускають, що *N. fowleri* може проникати через гематоенцефалічний бар'єр шляхом деградації білків щільних з'єднань (tight junction proteins, TJP). Згідно з даними дослідження *in vitro*, амеба секретує цистеїнові протеази, що спричиняють делокалізацію та деградацію компонентів TJP, зокрема клаудину-1, оклюдину (ZO-1), а також впливають на структуру актинового цитоскелета [24].

У *N. fowleri* ідентифіковано низку молекул, що пов'язані з лізисом клітин і цитотоксичною активністю. Так, описано пороутворювальний білок масою 66 кДа, що відомий як N-PFP (*Naegleria* pore-forming protein) та асоційований із мембраною, може лізувати еукаріотичні клітини. Його цитотоксичність зумовлена порушенням цілісності клітинної мембрани та її деполаризацією. Крім того, у штамів *N. fowleri* з високою вірулентністю виявлено два пороутворювальні пептиди – Naegleriapore A та Naegleriapore B, що належать до родини сапозиноподібних білків (SAPLIP). Ці молекули, імовірно, також відіграють ключову роль у деструкції клітин-господарів [15].

У низці досліджень виявлено, що *N. fowleri* продукує різні ферменти, що можуть бути залучені до ушкодження

клітин господаря. Так, зафіксовано активність протеолітичних ензимів, еластаз, нейрамінідаз, а також ферментів, що розщеплюють ліпіди, зокрема сфінгомеліназ і фосфоліпаз типів C, A₂ та A. Ці ферменти спричиняють руйнування цитоплазматичних мембран клітин, а також асоціюються з процесами демієлінізації, що характерні для патологічних змін у білій речовині мозку при ПАМ. Особливо важливу роль у цьому контексті відіграють лізофосфоліпази та сфінгомелінази, що можуть спричиняти деструкцію і клітинних мембран, і мієлінових оболонок. Встановлено, що *N. fowleri* продукує оксид азоту (NO) *in vitro* за допомогою NOS-подібного ферменту, який має спільні епітопи з ферментами ссавців, але досі не ідентифікований. Амеба також має високу стійкість до токсичної дії NO. У високовірulentних трофозоїтах виявлено підвищену експресію HSP70, що забезпечує захист від клітинного стресу, температурних змін, а також зумовлює проліферацію та імунну модуляцію. Геномні й протеомні дослідження ідентифікували білки AIP1, H1D-1 і Rab-1, що регулюють ендосомальний транспорт, екзоцитоз і фагоцитоз. Встановлено також над-експресію структурних білків: тяжкого ланцюга міозину II, міозину Іс, віліну-1, – що беруть участь у фагоцитозі. Циклофілін визначено як ще один патогенний маркер, характерний для вірulentних штамів [11].

Дослідження на тваринах дали змогу встановити, що *N. fowleri* проникає у центральну нервову систему здебільшого через нюховий епітелій. Уже через кілька годин після інфікування в ділянках нюхових цибулин виявляють ушкодження епітеліальних клітин і поодинокі трофозоїти. Через 12 годин з'являються осередки вираженої запальної реакції з накопиченням нейтрофілів і макрофагів. На 24–48 годину в тканині мозку виникають зони коагуляційного некрозу, а трофозоїти локалізуються біля дрібних капілярів, що свідчить про порушення гематоенцефалічного бар'єра. До третьої доби кількість некротичних ділянок і запальних клітин значно збільшується, а в субарахноїдальному просторі накопичуються еритроцити, трофозоїти та клітинні залишки. На сьому добу після зараження визначають масивне ураження нюхових цибулин із геморагічними осередками, лізисом нейронів і вираженою нейтрофільною інфільтрацією [24].

Тривалість інкубаційного періоду при ПАМ становить зазвичай від 1 до 30 діб, у середньому – майже 6 днів. У лабораторно підтверджених випадках цей показник дещо менший – приблизно 5 днів, в імовірних або сумнівних випадках може становити 7 діб. Така варіабельність пов'язана з дозою інфекційного агента, шляхом зараження та станом імунної системи хворого [16].

На початковій стадії клінічна картина неспецифічна, і тому доволі часто у хворих помилково діагностують вірусний або бактеріальний менінгіт. Пацієнти мають скарги на головний біль, гарячку, нудоту, блювання, закладеність носа, втрату або погіршення нюху. Через 1–3 доби додаються неврологічні симптоми: ригідність потиличних м'язів, судоми, галюцинації, опущення повік, затуманення зору, зміни психічного стану, симптом Керніга та Брудзинського, світлобоязнь і коматозний стан [9,15,18].

Смерть зазвичай настає через 1–2 тижні після інфікування *N. fowleri*. Оскільки немає патогномонічних

клінічних ознак, що дали би змогу відрізнити ПАМ від вірусного чи бактеріального менінгоенцефаліту, у більшості випадків діагноз встановлюють посмертно під час аутопсії [15].

Під час діагностики ПАМ застосовують лабораторні методи, зокрема досліджують ліквор, використовують метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), петлеподібної ізотермічної ампліфікації, виконують серологічні дослідження, імунозабарвлення, культивування збудника та біопсію мозкової тканини [25].

Ліквородіагностика – один із провідних методів дослідження інфекційних захворювань центральної нервової системи. Щодо *N. fowleri* діагностичне значення має саме стадія трофозоїта (12–15 мкм), адже їй притаманна висока рухова активність (1 мкм/с) внаслідок наявності спеціалізованих псевдоподій. Це дає змогу чітко візуалізувати трофозоїта під час мікроскопії спинномозкової рідини (рис. 3).

Для виявлення амеби необхідно використовувати ліквор, який взято щойно. Після взяття зразка готують препарат для мікроскопії. Надалі застосовують один із методів забарвлення: гематоксиліном і еозином, трихромом, за Гімзою або Райтом–Гімзою. Зазначимо, що метод забарвлення за Грамом не є методом вибору під час діагностики цього протиста, оскільки одним з етапів техніки є термофіксація, що може пошкодити трофозоїт. Після забарвлення *N. fowleri* визначають під час мікроскопії за типовою морфологією, зокрема добре видно ядро з ядерцем [8]. Крім того, під час взяття спинномозкової рідини визначають її швидке витікання, що свідчить про підвищення внутрішньочерепного тиску.

Під час аналізу ліквору виявляють збільшену кількість лейкоцитів – у межах 300–26 000 клітин на 1 мм³, переважають поліморфноядерні клітини. Можливе також виявлення еритроцитів і білка у спинномозковій рідині, а рівень глюкози знижений [8].

У статті L. Lin et al. описано педіатричний випадок ПАМ [26]. Під час люмбальної пункції отримано ліквор під тиском 80 мм вод. ст. У результаті ліквородіагностики виявлено, що рівень еритроцитів становив 3200 × 10⁶/л (при нормі 0), кількість лейкоцитів – 960 × 10⁶/л (при нормі 0–15 × 10⁶/л). Концентрація білка становила майже 10 000 мг/л, значно перевищуючи нормативні межі – 80–430 мг/л. Рівень глюкози становив 4,76 ммоль/л, дещо перевищуючи верхню межу норми (2,8–4,5 ммоль/л). Концентрація хлоридів відповідала референтним значенням – 123,2 ммоль/л (норма – 120,0–130,0 ммоль/л). Втім, активність лактатдегідрогенази значно вища за норму (5–35 ОД/л) – 2945 ОД/л. Рівень лактату становив 7,8 ммоль/л, також суттєво перевищуючи нормальні показники – 1,0–2,8 ммоль/л. Виявлено й органолептичні зміни: ліквор мав підвищену в'язкість і жовтуватий відтінок (рис. 4) [26].

Після виявлення амеб у спинномозковій рідині діагноз ПАМ уточнюють за допомогою ПЛР, що має високу специфічність і чутливість, сприяє своєчасному початку терапії. Під час сучасних лабораторних досліджень *N. fowleri* ідентифікують, застосовуючи різні варіанти ПЛР: звичайний, вкладений, мультиплексний і ПЛР у реальному часі [27,28]. Цей метод ґрунтується на використанні специфічних праймерів до *Naegleria*. Найпоширеніший варіант – ПЛР у реальному часі (TaqMan

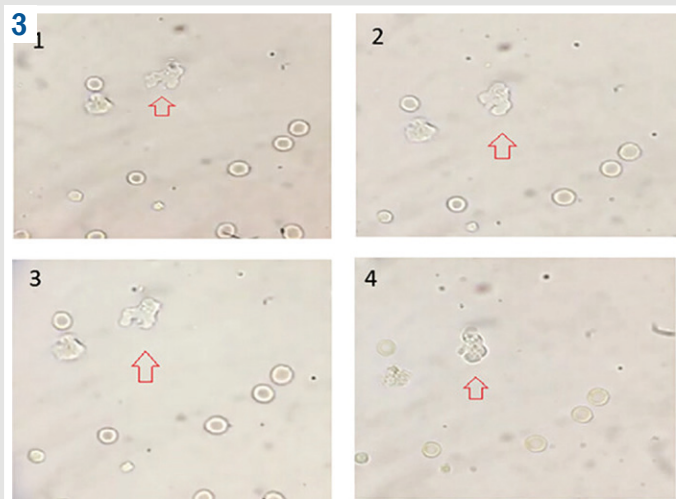


Рис. 3. Вологий знімок спинномозкової рідини, де виявлено *N. fowleri* (трофозойна форма). Стрілки вказують на трофозойи під час руху [25].

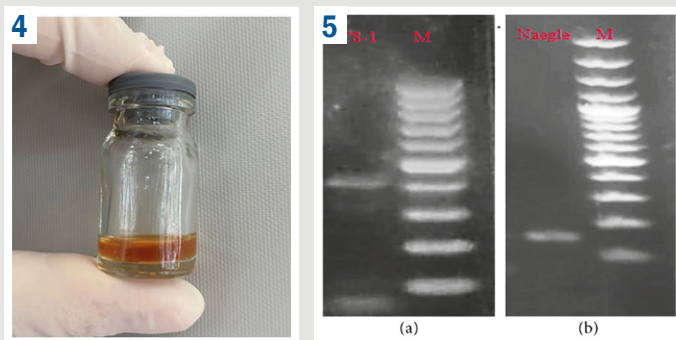


Рис. 4. В'язка гнійна спинномозкова рідина [26].

Рис. 5. (а, б) Зразки ампліконів, отримані з геномної ДНК *N. fowleri* за допомогою специфічних праймерів [25].

technology), оскільки він дає змогу виявити одну амебу в зразках, що досліджують. Крім того, з використанням TaqMan technology можна ідентифікувати виявлені види та генотипувати їх через аналіз ПЛР-ампліфікованих 18S рРНК *N. fowleri*, внутрішньої транскрибованої проміжної ділянки 1 (ITS1), гена 5.8S рРНК, внутрішньої транскрибованої проміжної ділянки 2 (ITS2) і 28S рРНК. Під час дослідження екологічних зразків визначальну роль відіграє метод Nested-ПЛР, що ґрунтується на ампліфікації частини гена *Mp2C15* [29].

Під час дослідження, що здійснили M. Aurongzeb et al., використано ПЛР-ампліфікони, праймери Nf-ITS1-F_Nf-ITS1-R і NaegI1925-F_NaegI344-R (рис. 5) [25].

Новітньою методикою діагностики ПАМ є петлеподібна ізотермічна ампліфікація (Loop-mediated isothermal amplification, LAMP). Особливістю цього методу, на відміну від ПЛР, є ампліфікація при постійній температурі (зазвичай – 60–65 °C). Переваги цього методу полягають у нижчій вартості, вищій чутливості та швидкості порівняно з іншими методами лабораторної діагностики [30].

Додаткова перевага методу полягає в тому, що немає потреби у використанні дорогого обладнання, а отже LAMP можна використовувати під час обстеження та

лікування пацієнтів у країнах з обмеженими ресурсами у сфері охорони здоров'я.

Станом на 2015 рік зафіксовано лише один випадок діагностики ПАМ із використанням LAMP, що пов'язано з надзвичайною рідкістю цього захворювання [31].

ПАМ діагностують також шляхом біопсії мозку. У досліджуваних фрагментах мозкової паренхіми, попередньо забарвлених одним методом, можливе виявлення трофозоїтів *N. fowleri* з характерною морфологією, як-от розмір 10–35 мкм, округла форма, зерниста цитоплазма, що містить численні вакуолі, одне ядро [25]. Зауважимо, що ця амеба не утворює цист у тканинах організму людини, оскільки настання несприятливих умов, необхідних для інцистування, не можливе.

Наявність антитіл до *N. fowleri* не є детермінантною ознакою для діагностики ПАМ, адже у більшості випадків смерть таких пацієнтів настає раніше, ніж розвивається гуморальна імунна відповідь. Ці дані обґрунтовують доцільність епідеміологічного оцінювання в окремих районах. Так, дослідження, здійснені на території південного сходу США, Австралії та Нової Зеландії, дали змогу виявити IgM до клітин *N. fowleri* у здорових людей. За результатами іншого дослідження, що здійснене в різних регіонах США, виявлено різницю за концентраціями антитіл до *N. fowleri* у мешканців різних штатів. Так, у 30 жителів Північної Кароліни зафіксовано титр антитіл 1:16, а от у жителів Пенсильванії – 1:4. На підставі цих даних автори зробили висновок, що жителі Пенсильванії значно рідше контактують із *N. fowleri* [27].

За результатами новішого дослідження, що здійснене в Мексиці, встановлено, що всі учасники дослідження мали титр антитіл 1:100, тобто були серопозитивними, ба більше, 98 % учасників мали концентрацію антитіл понад 1:500. Незважаючи на те, що в анамнезі окремих учасників дослідження не було ознак ПАМ, показники гуморального імунітету свідчать про контакт їхньої імунної системи із *N. fowleri* [32]. Виявлені антитіла в сироватці крові та відсутність анамнестичних даних щодо інфікування ПАМ дають підстави припустити контакт обстежених з іншими амебами, що вільно живуть та мають антигенну спорідненість до *N. fowleri* [27].

Культивування застосовують як метод для виявлення *N. fowleri* в зразках біологічних рідин або зразках з довкілля. Втім, остаточно підтвердити видову належність амеби можна лише за допомогою точніших методів. У контексті клінічної діагностики як зразок використовують саме спинномозкову рідину. Її центрифугують для отримання осаду, який надалі ресуспендують. Отриману суспензію за допомогою піпеток додають до чашок із неживим агаром (Non-Nutrient Agar, NNA). NNA попередньо готують шляхом нанесення на його поверхню тонкого шару зі штаму *Escherichia coli*, розведеного в спеціальному фізіологічному розчині для амеб. Після інкуляції чашки інкубують за температури 44 °C, що відповідає термофільним властивостям *N. fowleri*, протягом 10 днів. Перед інкубацією чашки герметично закривають параплівкою. Впродовж усього періоду культивування щоденно спостерігають за станом культур, використовуючи світловий мікроскоп (рис. 6) [25].

Крім того, дослідження, здійснене в університеті National Yang-Ming, дало змогу встановити, що ріст *N. fowleri* залежить від складу середовища та темпера-

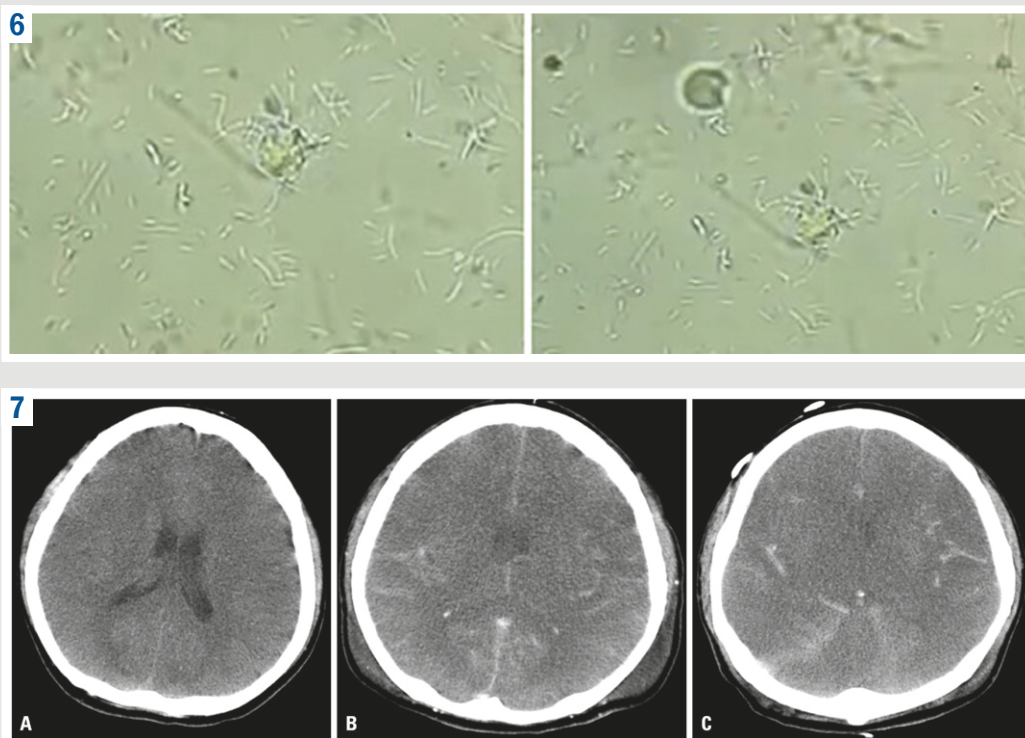


Рис. 6. Трофозоїти *N. fowleri* (×400) із спинномозкової рідини пацієнта з ПАМ, культивовані на NNA. Об. ×40 [25].

Рис. 7. Комп'ютерна томографія головного мозку пацієнта з первинним амебним менінгоенцефалітом.

А: збережена шлуночкова система на перший день госпіталізації;
Б: субарахноїдальний крововилив і набряк мозку на шостий день;
С: прогресування набряку на дев'ятий день [34].

тури. Пептон стимулює ріст паразита за всіх температур, й особливо – за високих (43 °C), а екстракт дріжджів негативно впливає на ріст. Це свідчить про важливість оптимізації середовища для культивування *N. fowleri*, аби покращити його ростові характеристики (за високих температур, доцільно уникати компонентів, що можуть інгібувати цей процес) [33].

Ідентифікацію *N. fowleri* у зразках паренхіми головного чи спинного мозку здійснюють також за допомогою методів імунного забарвлення. Розрізняють два типи: імуногістохімічне забарвлення (immunohistochemistry, ІНС) та непряме імунофлуоресцентне забарвлення (indirect immunofluorescent, ІІФ) [27].

Імуногістохімічне забарвлення потребує зрізів тканин мозку або зразків ліквору, що попередньо готують і фіксують у формаліні. Після цього на зразки наносять специфічні антитіла, спрямовані на ідентифікацію антигенів *N. fowleri*. Якщо в зразках є амеби, антитіла утворюють специфічні комплекси антиген – антитіло, які можна легко візуалізувати під мікроскопом [8].

У разі непрямого імунофлуоресцентного забарвлення використовують антитіла, мічені флуорофорами. Під впливом світла з певною довжиною світлової хвилі флуорофори випромінюють флуоресценцію, тому після зв'язування антитіл з антигенами *N. fowleri* наступним етапом є дослідження зразків за допомогою флуоресцентної мікроскопії [8].

Під час взяття спинномозкової рідини у хворих на ПАМ визначають підвищення внутрішньочерепного тиску, оскільки ліквор витікає швидше. Тому безпосередньо перед люмбальною пункцією необхідно виконати комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Якщо внутрішньочерепний тиск підвищений, ці методи інструментальної

діагностики дадуть змогу виявити облітерацію цистерн навколо середнього мозку та субарахноїдального простору. Втім зауважимо, що КТ і МРТ не призначені для безпосереднього виявлення мікроскопічних організмів у паренхімі мозку, як-от *N. fowleri*. Здебільшого ці методи використовують під час діагностики судинних порушень, пухлин і травм. Тому використання КТ і МРТ для діагностики ПАМ доцільне лише в тих випадках, коли виникли додаткові неврологічні ускладнення, що пов'язані з осередковим ураженням мозку [8].

У Південній Кореї зареєстровано летальний наслідок у 52-річного хворого на ПАМ, що спричинений *N. fowleri*. Для додаткової діагностики пацієнтові виконали КТ-обстеження (рис. 7) [34]. На знімку (рис. 7а), що отримано в перший день госпіталізації, візуалізовано шлуночок мозку зі збереженим простором. На шостий день виконали повторне КТ-дослідження головного мозку (рис. 7б), під час якого виявлено субарахноїдальний крововилив і набряк мозкової тканини. До дев'ятого дня госпіталізації набряк мозку прогресував (рис. 7с).

Крім того, у Китаї виявлено випадок ПАМ у 42-річного чоловіка, під час КТ-дослідження у нього також виявлено деформацію шлуночкової системи з майже повним її зникненням (рис. 8) [35].

ПАМ – рідкісне, але смертельне захворювання, станом на 2015 рік відомо лише кілька випадків успішного лікування цього захворювання. Через швидке прогресування захворювання більшість досліджень щодо лікування здійснюють *in vitro*. Незважаючи на це, є препарати, що були ефективними проти *N. fowleri* [36]. Найчастіше призначають амфотерицин В, який вводять інтратекально, а також в комбінації з флуконазолом, азитроміцином, рифампіцином і мілтефозином. Однак внаслідок поганого проникнення через гематоенцефа-

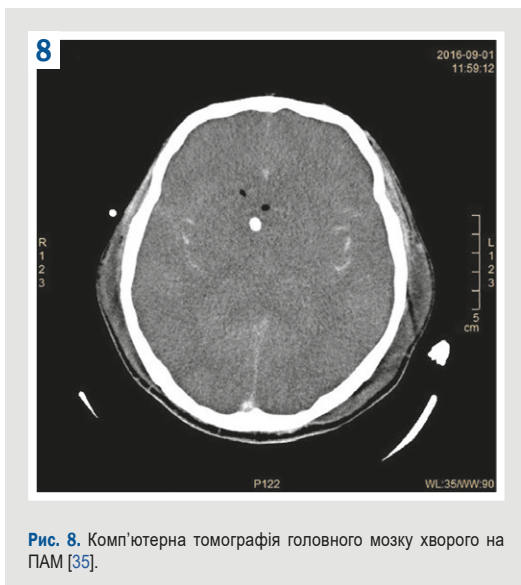


Рис. 8. Комп'ютерна томографія головного мозку хворого на ПАМ [35].

лічний бар'єр, що властиве цим препаратам, їх доцільно вводити у високих дозах. Цим пояснюють ризик виникнення ускладнень, а нейротоксичність амфотерицину В підтверджено [15].

Один із успішно пролікованих випадків ПАМ – 22-річний чоловік із Пакистану, який звернувся до лікарні у 2023 році з загальноінфекційними симптомами (лихоманка, блювота, сонливість). Після лабораторних і клінічних досліджень у нього було діагностовано гострий менінгоенцефаліт. Спочатку хворому призначено емпіричне лікування, що передбачало внутрішньовенне введення меропенему (2 г/12 год), ванкомицину (1 г/12 год), дексаметазону (4 мг/8 год) та вальпроату натрію (500 мг/12 год). Того самого дня здійснили ліквородіагностику, що підтвердила наявність *N. fowleri*. Після цього схему лікування змінили, призначено мілтефозин (50 мг/6 год) і рифампіцин (400 мг/12 год) перорально; амфотерицин В (75 мг негайно, потім – 50 мг/24 год), флуконазол (400 мг/12 год), азитроміцин (500 мг/24 год), вальпроат натрію (500 мг/8 год) та 20 % манітол (200 мл/8 год) – внутрішньовенно. Стан пацієнта погіршився, його перевели на апарат штучної вентиляції легень. На третій день до схеми лікування додано інтратекальне введення амфотерицину В (15 мг). Згодом стан пацієнта покращився, і на восьмий день він уже не потребував штучної вентиляції легень. Після терапії, що тривала три тижні, на 28 день чоловіка виписали без неврологічних порушень. Цей випадок наочно показав важливість ранньої діагностики ПАМ, оскільки результат лікування істотно залежить від часу звернення [37].

Ще один приклад успішного лікування ПАМ – випадок 14-річного хлопця з Індії, якому діагноз встановлено на підставі анамнестичних (купання у громадському ставку 4 дні тому), клінічних (головний біль, епізоди судом) даних і шляхом застосування лабораторних методів (аналіз крові, мікроскопія ліквору, ПЛР). Лікування розпочато за протоколами, що рекомендовані Центрами з контролю захворювань (амфотерицин, флуконазол, азитроміцин, рифампіцин і мілтефозин). Крім того, призначено протисудомний засіб дексаметазон і терапію, що спрямована на зниження внутрішньочерепного

тиску, – введення гіпертонічного розчину. Через три дні стан хлопця нормалізувався, а повторний аналіз ліквору з мікроскопією, здійснений на восьмий день, не виявив *N. fowleri*. Після 21 дня антибіотикотерапії хлопця виписано з клініки. Через 5 місяців на повторному огляді неврологічний стан пацієнта оцінено як нормальний [38].

Обговорення

Naegleria fowleri, відома як «амеба, що поїдає мозок», залишається значущою загрозою для громадського здоров'я, незважаючи на те, що спричиняє захворювання відносно рідко. Враховуючи дуже високу летальність при первинному амебному менінгоенцефаліті (понад 97 %), проблема потребує особливої уваги з боку науковців, клініцистів та епідеміологів.

У результаті аналізу фахової літератури встановлено, що морфологічна мінливість *N. fowleri* дає їй змогу ефективно адаптуватися до різних умов довкілля. Порівняно з іншими вільноживучими амебами, цей протист характеризується унікальною здатністю швидко змінювати форми (трофозоїт, джгутикова стадія, циста), і це істотно ускладнює профілактичні заходи. У результаті попередніх досліджень підтверджено термофільність паразита та його виживання за екстремальних умов [8,12]. Втім, досі бракує детальних даних щодо стійкості цист у різних типах ґрунтів, а також механізмів виживання при високих концентраціях засобів для дезінфекції.

Епідеміологічна картина свідчить про збільшення кількості випадків діагностики ПАМ у теплих кліматичних зонах. Це відповідає даним щодо оптимальних температур існування *N. fowleri*. Разом із тим, описано випадки інфікування у відносно помірних кліматах (наприклад, в Китаї та Південній Кореї) [34]. Це свідчить про потенційне розширення ареалу збудника внаслідок глобального потепління, що ставить під сумнів усталені уявлення про його географічні межі.

Патогенез доволі детально описано на молекулярному рівні, зокрема роль ММП і пороутворювальних білків (N-PFP, Naegleriarope A/B), що спричиняють деструкцію клітин головного мозку [22]. Втім, залишається відкритим питання щодо взаємодії *N. fowleri* з імунною системою людини, особливо у фазі прикріплення до нюхового епітелію. Підвищена експресія HSP70 у вірулентних штамів і виявлення AIP1, HID-1, Rab-1, а також циклоспоринів потребують продовження досліджень з акцентом на їхній ролі в модуляції імунної відповіді.

Ще один критично важливий напрям досліджень – оптимізація діагностики. Незважаючи на високу чутливість ПЛР, метод LAMP залишається недооціненим через обмежену кількість досліджень, хоча має потенціал для застосування в умовах з обмеженими ресурсами. Окрему увагу доцільно приділити серологічній діагностиці *N. fowleri*, зокрема під час виявлення специфічних антитіл у сироватці крові. Під час кількох досліджень виявлено титри антитіл до *N. fowleri* навіть у клінічно здорових осіб, що живуть в ендемічних зонах. Наприклад, у дослідженні, що здійснене в Мексиці, всі учасники виявилися серопозитивними з титрами, що становили 1:100 і більше, але не в усіх випадках в анамнезі були дані щодо ПАМ [32]. Ці дані не дають змоги зробити остаточний висновок, чи дійсно виявлені

імуноглобуліни є результатом безсимптомного контакту з *N. fowleri*, чи, можливо, наслідком імунної відповіді на інші амеби, що вільно живуть і мають антигенну спорідненість із *N. fowleri*. Досі немає точних даних, що дали би змогу достовірно відрізнити ці два варіанти. Залишається відкритим питання щодо специфічності серологічних реакцій і можливого хибнопозитивного результату.

Отже, попри потенційну цінність серології для епідеміологічного моніторингу, її діагностична значущість у клінічному контексті залишається обмеженою і потребує уточнення, враховуючи перехресну імунну реактивність.

Щодо лікування, то клінічні випадки з Пакистану та Індії показали, що рання діагностика та комбінована терапія (амфотерицин В, мілтефозин, азитроміцин тощо) можуть бути ефективними [37]. Проте ці дані обмежені, а стандартизованого протоколу лікування досі немає. Зазначимо, що низька проникність препаратів через гематоенцефалічний бар'єр і нейротоксичність є перешкодою на шляху до успішного лікування. Доцільним є вивчення нових транспортних систем доставки ліків до центральної нервової системи (наночастинки, ліпосоми), що нині активно досліджують у фармакології.

Виявлені суперечності, як-от серопозитивність без клінічних проявів або стійкість до дезінфекції, дали підстави зробити висновок, що потрапляння амеби до організму людини не завжди спричиняє ПАМ. Тому дані про летальність на рівні 97 %, що спричинена ПАМ, потребують корекції, зважаючи на те, що смерть наставатиме не лише у разі контакту з *N. fowleri*, а і при розвитку клінічної картини.

Необхідно переглянути усталені погляди щодо справжнього епідеміологічного потенціалу *N. fowleri*, адже він може бути недооцінений. Саме тому ПАМ потребує не лише продовження вивчення, але й актуалізації на рівні глобальних програм з охорони здоров'я.

Висновки

1. *Naegleria fowleri* – факультативно термофільний представник *Amoebozoa* з високою нейроінвазивною здатністю, що спричиняє проникнення мікроорганізму до центральної нервової системи з довкілля. Ця властивість зумовлена здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр та уникати ефективної імунної відповіді хазяїна.

2. Патогенез первинного амебного менінгоенцефаліту формується внаслідок взаємодії контактної-залежних і контактної-незалежних механізмів амеби, що призводять до руйнування гематоенцефалічного бар'єра, розвитку гострого нейрозапалення та розвитку характерної неврологічної симптоматики.

3. Діагностика первинного амебного менінгоенцефаліту потребує інтегрованого підходу, що поєднує молекулярно-генетичні методи (ПЛР, LAMP), аналіз ліквору з мікроскопією та культивуванням, імуногістохімічне забарвлення, а також нейровізуалізаційні дослідження.

4. Рання та комбінована фармакотерапія (амфотерицин В, мілтефозин, флуконазол) критично важлива для підвищення ймовірності успішного лікування та зменшення летальності внаслідок первинного амебного менінгоенцефаліту.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження щодо *Naegleria fowleri* доцільно здійснювати за такими ключовими напрямками: удосконалення експрес-діагностики, зокрема стандартизації методу LAMP; вивчення молекулярних механізмів вірулентності для ідентифікації терапевтичних мішеней; розроблення ефективних схем лікування, враховуючи проникність препаратів через гематоенцефалічний бар'єр; створення вакцини як засобу специфічної профілактики; моделювання впливу кліматичних факторів на епідеміологію первинного амебного менінгоенцефаліту. Комплексне вивчення цих аспектів сприятиме поліпшенню ефективності діагностики та терапії інфекції.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяки

Автори щиро дякують Максиму Олександровичу Валіну за вагомий внесок у підготовку матеріалу у сфері біології та молекулярної діагностики, що суттєво підвищило наукову якість та змістовну повноту статті.

Конфлікт інтересів:

відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.07.2025

Після доопрацювання / Revised: 11.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 15.10.2025

Відомості про авторів:

Марцев М. М., студент IV курсу, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0009-0004-0318-8990

Павлусенко В. А., студентка IV курсу, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-7248-2495

Гордійчук О. О., канд. мед. наук, доцентка каф. нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-6565-4195

Козицька Т. В., канд. біол. наук, доцентка каф. хімії факультету природничих наук, Національний університет «Києво-Могилянська академія», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7554-0808

Information about the authors:

Martsev M. M., 4th-year student, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Pavlusenko V. A., 4th-year student, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Gordiichuk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Kozytska T. V., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry, Faculty of Natural Sciences, National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Ukraine.



Ольга Гордійчук (Olga Gordiichuk)
ogordok@gmail.com

References

1. Ekici A, Alkan S, Aydemir S, Gurbuz E, Unlu AH. Trends in *Naegleria fowleri* global research: A bibliometric analysis study. *Acta Trop.* 2022;234:106603. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106603

2. Maciver SK, Piñero JE, Lorenzo-Morales J. Is *Naegleria fowleri* an Emerging Parasite? Trends Parasitol. 2020;36(1):19-28. doi: [10.1016/j.pt.2019.10.008](#)
3. Piñero JE, Chávez-Munguía B, Omaña-Molina M, Lorenzo-Morales J. *Naegleria fowleri*. Trends Parasitol. 2019;35(10):848-9. doi: [10.1016/j.pt.2019.06.011](#)
4. Streby A, Mull BJ, Levy K, Hill VR. Comparison of real-time PCR methods for the detection of *Naegleria fowleri* in surface water and sediment. Parasitol Res. 2015;114(5):1739-46. doi: [10.1007/s00436-015-4359-5](#)
5. Aurongzeb M, Fatima SZ, Hussain SI, Rashid Y, Aziz T, Alhomrani M, et al. Detection and identification of *Naegleria* species along with *Naegleria fowleri* in the tap water samples. BMC Med Genomics. 2025;18(1):6. doi: [10.1186/s12920-024-02068-2](#)
6. Ali M, Jamal SB, Farhat SM. *Naegleria fowleri* in Pakistan. Lancet Infect Dis. 2020;20(1):27-8. doi: [10.1016/s1473-3099\(19\)30675-9](#)
7. Jahangeer M, Mahmood Z, Munir N, Waraich UE, Tahir IM, Akram M, et al. *Naegleria fowleri*: Sources of infection, pathophysiology, diagnosis, and management; a review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020;47(2):199-212. doi: [10.1111/1440-1681.13192](#)
8. Shaukat A, Khaliq N, Riaz R, Munsab R, Ashraf T, Raufi N, et al. Noninvasive diagnostic biomarkers, genomic profiling, and advanced microscopic imaging in the early detection and characterization of *Naegleria fowleri* infections leading to primary amebic meningoencephalitis (PAM). Ann Med Surg (Lond). 2024;86(4):2032-48. doi: [10.1097/MS9.0000000000001843](#)
9. Bhavya GS, Tejas RS. A comprehensive study on irremediable fatal parasite: *naegleria fowleri*. Int J Pharm Res Appl. 2021;6(3).
10. Myint T, Ribes JA, Stadler LP. Photo Quiz. Primary amebic meningoencephalitis. Clin Infect Dis. 2012;55(12):1737-8. doi: [10.1093/cid/cis668](#)
11. Siddiqui R, Ali IKM, Cope JR, Khan NA. Biology and pathogenesis of *Naegleria fowleri*. Acta Trop. 2016;164:375-94. doi: [10.1016/j.actatropica.2016.09.009](#)
12. Nadeem A, Malik IA, Afridi EK, Shariq F. *Naegleria fowleri* outbreak in Pakistan: unveiling the crisis and path to recovery. Front Public Health. 2023;11:1266400. doi: [10.3389/fpubh.2023.1266400](#)
13. *Naegleria fowleri* Infection [Internet]. About *naegleria fowleri* infections; [cited 2025 Apr 30]. Available from: https://www.cdc.gov/naegleria/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/index.htm
14. Naveed M, Ali U, Aziz T, Jabeen K, Arif MH, Alharbi M, et al. Development and immunological evaluation of an mRNA-based vaccine targeting *Naegleria fowleri* for the treatment of primary amebic meningoencephalitis. Sci Rep. 2024;14(1):767. doi: [10.1038/s41598-023-51127-8](#)
15. Güémez A, García E. Primary Amebic Meningoencephalitis by *Naegleria fowleri*: Pathogenesis and Treatments. Biomolecules. 2021;11(9):1320. doi: [10.3390/biom11091320](#)
16. Gharpure R, Bliton J, Goodman A, Ali IK, Yoder J, Cope JR. Epidemiology and Clinical Characteristics of Primary Amebic Meningoencephalitis Caused by *Naegleria fowleri*: A Global Review. Clin Infect Dis. 2021;73(1):e19-e27. doi: [10.1093/cid/ciaa520](#)
17. Ward L, Sherchan SP. Surveillance of *Naegleria fowleri* in Louisiana's public water systems. J Water Health. 2023;21(11):1627-31. doi: [10.2166/wh.2023.040](#)
18. Soontrapa P, Jitmuang A, Ruenchit P, Tiewcharoen S, Sarasombath PT, Rattanabannakit C. The First Molecular Genotyping of *Naegleria fowleri* Causing Primary Amebic Meningoencephalitis in Thailand With Epidemiology and Clinical Case Reviews. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:931546. doi: [10.3389/fcimb.2022.931546](#). Erratum in: Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1021158. doi: [10.3389/fcimb.2022.1021158](#)
19. Lares-Villa F, De Jonckheere JF, De Moura H, Rechi-Irretagoyena A, Ferreira-Guerrero E, Fernandez-Quintanilla G, et al. Five cases of primary amebic meningoencephalitis in Mexicali, Mexico: study of the isolates. J Clin Microbiol. 1993;31(3):685-8. doi: [10.1128/jcm.31.3.685-688.1993](#)
20. Bellini NK, Fonseca A, Reyes-Battle M, Lorenzo-Morales J, Rocha O, Thiemann OH. Isolation of *Naegleria* spp. from a Brazilian Water Source. Pathogens. 2020;9(2):90. doi: [10.3390/pathogens9020090](#)
21. Moseman EA. Battling brain-eating amoeba: Enigmas surrounding immunity to *Naegleria fowleri*. PLoS Pathog. 2020;16(4):e1008406. doi: [10.1371/journal.ppat.1008406](#)
22. Sohn HJ, Song KJ, Kang H, Ham AJ, Lee JH, Chwae YJ, et al. Cellular characterization of actin gene concerned with contact-dependent mechanisms in *Naegleria fowleri*. Parasite Immunol. 2019;41(8):e12631. doi: [10.1111/pim.12631](#)
23. Gutiérrez-Sánchez M, Carrasco-Yépez MM, Correa-Basurto J, Ramírez-Salinas GL, Rojas-Hernández S. Two MP2CL5 Antigen Vaccines from *Naegleria fowleri* Stimulate the Immune Response against Meningitis in the BALB/c Model. Infect Immun. 2023;91(7):e0018123. doi: [10.1128/iai.00181-23](#)
24. Coronado-Velázquez D, Betanzos A, Serrano-Luna J, Shibayama M. An *In vitro* Model of the Blood-Brain Barrier: *Naegleria fowleri* Affects the Tight Junction Proteins and Activates the Microvascular Endothelial Cells. J Eukaryot Microbiol. 2018;65(6):804-19. doi: [10.1111/jeu.12522](#)
25. Aurongzeb M, Nazir MA, Yasmin R, Kiran A, Fatima R, Ali R, et al. Detection and Confirmation of *Naegleria fowleri* in a Primary Amebic Meningoencephalitis Patient Using a Molecular Approach. J Parasitol Res. 2024;2024:5514520. doi: [10.1155/2024/5514520](#)
26. Lin L, Luo L, Wu M, Chen J, Liao Y, Zhang H. Utilizing metagenomic next-generation sequencing and phylogenetic analysis to identify a rare pediatric case of *Naegleria fowleri* infection presenting with fulminant myocarditis. Front Microbiol. 2024;15:1463822. doi: [10.3389/fmicb.2024.1463822](#)
27. Rojo JU, Rajendran R, Salazar JH. Laboratory Diagnosis of Primary Amebic Meningoencephalitis. Lab Med. 2023;54(5):e124-32. doi: [10.1093/labmed/lmac158](#)
28. Aykur M, Dagci H. Molecular identification of *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris* and *Naegleria fowleri* in soil samples using quantitative real-time PCR assay in Turkey: Hidden danger in the soil! Acta Trop. 2023;244:106956. doi: [10.1016/j.actatropica.2023.106956](#)
29. Ismail NN, Yusof H. Occurrence of the pathogenic amoeba *naegleria fowleri*, pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Malays J Med Health Sci. 2021;17:285-95. Available from: https://medic.upm.edu.my/upload/dokumen/2021100810034140_MJMH5_0780.pdf
30. Alanazi A, Younas S, Ejaz H, Alruwaili M, Alruwaili Y, Mazhari B, et al. Advancing the understanding of *Naegleria fowleri*: Global epidemiology, phylogenetic analysis, and strategies to combat a deadly pathogen. J Infect Public Health. 2025;18(4):102690. doi: [10.1016/j.jiph.2025.102690](#)
31. Mahittikorn A, Mori H, Popruk S, Roobthaisong A, Sutthikornchai C, Koopapong K, et al. Development of a rapid, simple method for detecting *Naegleria fowleri* visually in water samples by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). PLoS One. 2015;10(3):e0120997. doi: [10.1371/journal.pone.0120997](#)
32. Lares-Jiménez LF, Borquez-Román MA, Alfaro-Sifuentes R, Meza-Montenegro MM, Casillas-Hernández R, Lares-Villa F. Detection of serum antibodies in children and adolescents against *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri* and *Acanthamoeba* T4. Exp Parasitol. 2018;189:28-33. doi: [10.1016/j.exppara.2018.04.011](#)
33. Zaongo SD, Shaio MF, Ji DD. Effects of Culture Media On *Naegleria fowleri* Growth At Different Temperatures. J Parasitol. 2018;104(5):451-6. doi: [10.1645/18-6](#)
34. Hong KW, Jeong JH, Byun JH, Hong SH, Ju JW, Bae IG. Fatal Primary Amebic Meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*: The First Imported Case in Korea. Yonsei Med J. 2023;64(10):641-5. doi: [10.3349/ymj.2023.0189](#)
35. Wang Q, Li J, Ji J, Yang L, Chen L, Zhou R, et al. A case of *Naegleria fowleri* related primary amebic meningoencephalitis in China diagnosed by next-generation sequencing. BMC Infect Dis. 2018;18(1):349. doi: [10.1186/s12879-018-3261-z](#)
36. Grace E, Asbill S, Virga K. *Naegleria fowleri*: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(11):6677-81. doi: [10.1128/AAC.01293-15](#)
37. Burqi AM, Satti L, Mahboob S, Anwar SO, Bizanjo M, Rafique M, et al. Successful Treatment of Confirmed *Naegleria fowleri* Primary Amebic Meningoencephalitis. Emerg Infect Dis. 2024;30(4):803-5. doi: [10.3201/eid3004.230979](#)
38. Rauf A, Rahiman FA, Poornima MV, Sudarsana J, Sehgal R, Ummer K. Early Diagnosis and Successful Treatment of a Child with Confirmed Primary Amebic Meningoencephalitis. Indian J Pediatr. 2025;92(4):446. doi: [10.1007/s12098-025-05458-1](#)