

ПЕРВИЧНЫЙ АМЕБНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ (НЕГЛЕРИЯ ФОУЛера): ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

PRIMARY AMOEBIC MENINGOENCEPHALITIS (NEGLERIA FOWLER): PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OPTIONS

**I. Karimov
E. Lyakhova
R. Chotchaev
D. Malygina
M. Ignatieva
A. Borisenko**

Summary: Primary amoebic meningoencephalitis (PAM) is a very rare disease with high mortality. PAM is caused by *Naegleria fowleri*, an amoeba that lives in freshwater lakes and ponds and is able to survive in insufficiently chlorinated pools. Over the past 50 years, more than 130 cases of *negleria* have been reported in the United States, with only three known survivors being promptly diagnosed and treated at Arkansas Children's Hospital (USA). On the territory of the Russian Federation, no cases of infection were recorded. On the territory of the Russian Federation, no cases of infection were recorded. Successful treatment of SAM is associated with the possibility of accurate diagnosis, the use of modern antimicrobial therapy, including the experimental drug miltefosine, intraventricular shunting, and hypothermia.

Keywords: primary amoebic meningoencephalitis, *negleria fowleri*, diagnosis, treatment.

Каримов Искандер Загитович

*Д.м.н., профессор, Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского. (г. Симферополь)
karimoviz@cfuv.ru*

Ляхова Екатерина Александровна

*Ассистент, Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского. (г. Симферополь)
lyahova.inf@mail.ru*

Чотчаев Роберт Муратович

*Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского.
abdullakh.chotchaev@mail.ru*

Малыгина Дарья Сергеевна

*Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского
malygina9901@gmail.com*

Игнатъева Мария Алексеевна

*Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского
ignatevamarina1234@gmail.com*

Борисенко Александр Евгеньевич

*Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского
borisenko_1998_alex@mail.ru*

Аннотация. Первичный амёбный менингоэнцефалит (ПАМ) — очень редкое заболевание с высокой летальностью. ПАМ вызывает *Naegleria fowleri*, амёба, обитающая в пресноводных озерах и прудах, способная выживать в недостаточно хлорированных бассейнах. За последние 50 лет было зарегистрировано более 130 случаев заражения неглерией в Соединенных Штатах, при этом только у трех известных выживших, больных был своевременно выставлен диагноз и лечили в детской больнице Арканзаса (США). На территории Российской Федерации, случаев заражения не регистрировалось. Успешное лечение ПАМ связано с возможностью точной диагностики, применением современной антимикробной терапии, включая экспериментальный препарат милтефозин, внутрижелудочковым шунтированием и гипотермию.

Ключевые слова: первичный амёбный менингоэнцефалит, неглерия Фоулера, диагностика, лечение.

Введение

Данная амёба была описана в 1960 году Малькольмом Фоулером, в честь кого и получила свое название. *Naegleria fowleri* также известна как амёба, «поедающая» мозг. *Naegleria fowleri* свободноживущий одноклеточный организм, вызывающий первичный амёбный менингоэнцефалит (ПАМ). Род *Naegleria* включает более 30 видов, из которых только *Naegleria fowleri*

является патогенной для человека. *Naegleria* обычно обитает и встречается в теплых пресных водах, например, в озерах, горячих источниках, реках и т.д. Этот паразит является теплолюбивым организмом и оптимальная температура для его роста составляет от 25° С до 46° С (115° F), так же они способны выживать в течение короткого периода времени (5–6 минут), при более высокой температуре [1,2].

Эпидемиология

До настоящего времени, на территории Российской Федерации, ещё не было зарегистрировано случаев заражения этим паразитом. Большинство случаев ПАМ зарегистрировано в США. В то же время, количество зарегистрированных, криптогенных абсцессов в РФ колеблется от 40 % до 50 %, есть высокая вероятность того, что причиной может быть *Naegleria fowleri*. Данной амёбой человек заражается контактируя с водой в пресноводных реках, озерах, горячих источниках. Известно, что амёба проникает в организм человека через носовую полость, т. е. при заглатывании воды — заражения не происходит. Максимальное количество случаев заражения было в США в 2004 году, после купания людей в водоемах [22, 23].

В жизненном цикле амёбы (*Naegleria fowleri*) описывается 3 стадии: киста, трофозоит и жгутик. Наиболее различной стадией является трофозоит.

Стадия кисты: кисты имеют сферическую форму, диаметром около 7–15 мкм. По морфологическим признакам киста гладкая, состоит из одного ядра, с однослойной стенкой. Киста является наиболее резистентной стадией и формируется при неблагоприятных условиях внешней среды.

Стадия трофозои́та: состоит из одного ядра, его диаметр составляет 10–35 мкм. с зернистым видом. У трофозоитов бинарное деление является способом репликации. Именно эта стадия обнаруживается в ликворе пациента.

Жгутиковая стадия: диаметр составляет 10–16 мкм, грушевидной формы. В данную стадию паразит переходит вследствие неблагоприятных условий внешней среды.

Патогенез

N. Fowleri является амфизарной амёбой, поскольку она может выживать в свободном состоянии в воде, почве или в организме хозяина, которым может являться центральная нервная система (ЦНС) человека. Первоначально инфицирование происходит через прикрепление к слизистой оболочке носа, затем амёба передвигается по обонятельному нерву и через решетчатую пластинку (более пористую у детей и молодых людей) достигает обонятельных луковиц в ЦНС. Достигнув обонятельных луковиц, *N. Fowleri* вызывает значительный иммунный ответ за счет активации врожденной иммунной системы, включая макрофаги и нейтрофилы. Попадая в организм человека в форме трофозоитов, на поверхности которых имеются структуры, известные как пищевые чашки они позволяют микроорганизму поглощать бактерии, грибы и ткани человека. В дополнение к разрушению тканей

пищевой чашкой, патогенность *N. Fowleri* зависит от высвобождения цитолитических молекул, к которым относятся кислые гидролазы, фосфолипазы, нейраминидазы и фосфолиполитические ферменты, играющие важную роль в разрушении клеток нервной системы хозяина. Сочетание патогенности *N. Fowleri* и интенсивного иммунного ответа, возникающего в результате его присутствия, приводит к значительному повреждению нервов и последующему повреждению тканей ЦНС, что часто приводит к летальному исходу [3,4].

Клиническая картина

Клинические симптомы и признаки инфекции *N. Fowleri* обычно проявляются в течение 2–8 дней после заражения, хотя некоторые случаи были зарегистрированы в течение 24 часов. Несмотря на отсутствие специфических признаков и симптомов, указывающих на инфекцию *N. Fowleri*, наиболее распространенными симптомами являются сильная головная боль, лихорадка, озноб, положительные менингеальные симптомы (Брудзинского, Кернига), светобоязнь, спутанность сознания, судороги и возможно — кома. Кроме того, в некоторых случаях наблюдались нарушения сердечного ритма и некроз миокарда. Резкое угнетение сознания, возникает на фоне повышения внутричерепного давления и отека головного мозга, что в свою очередь приводит к летальному исходу. В описанных клинических случаях, давление спинно-мозговой жидкости (СМЖ) достигало 600 мм. водного столба. В анализе спинномозговой жидкости отмечались различные отклонения в цвете: от серого (на ранних стадиях инфекции) до красного (на поздних стадиях заболевания) из-за значительного увеличения количества эритроцитов. Дополнительно обнаруживалась большая концентрация полиморфноядерных клеток (до 26 000 клеток в 1 мкл). Следует отметить, что при окрашивании СМЖ трихромом или Гимза обнаруживались трофозоиты [5, 6, 7, 8, 9].

Лечение

По причине редкости данной инфекции, вызванной *N. fowleri*, на сегодняшний день отсутствуют клинические испытания, в которых оценивалась бы эффективность определенной схемы лечения. Большой объем информации об эффективности лекарственных средств основана либо на отчетах о случаях заболевания, либо на исследованиях *in vitro*. Возможно, наиболее согласованным и эффективным препаратом для лечения инфекции вызванной *N. Fowleri*, является амфотерицин В, который применяли *in vitro* и также использовали в нескольких клинических случаях. Другие antimicrobные средства, об использовании которых сообщалось в случае заболевания, включают: флуконазол, миконазол, милтефозин, азитромицин и рифампицин. Различные другие агенты были изучены так же *in vitro* и/или *in vivo*,

включая гигромицин, рокитамицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин и зеоцин, которые показали свою эффективность. [10,11,12,13,15,16,17].

На сегодняшний день во всем мире было зарегистрировано только семь выживших больных, из которых четверо в Северной Америке (3 в США и 1 в Мексике). Первый случай выздоровления произошел в США в 1978 г. (опубликовано в 1982 г.), когда 9-летняя девочка заразилась плавая в горячих источниках Дип-Крик (Национальный лес Сан-Бернардино). Для лечения ей применяли внутривенно и интратекально амфотерицин В в сочетании с миконазолом и рифампицином (перорально), а также использовали внутривенному дексаметазон (внутривенно) и фенитоин (перорально). В 2004 году в Мексике был зарегистрирован один выживший, 10-летний ребенок мужского пола, у которого развилось заболевание через 1 неделю после купания в ирригационном канале. Больному успешно проведено лечение внутривенным введением амфотерицина В в течение 14 дней в сочетании с рифампицином и флуконазолом курсом до 1-го месяца. Пациент был выписан из стационара на 23-й день терапии, когда компьютерная томография головного мозга не выявила признаков инфекции. Два последних случая произошли в США в 2013 году. Первый случай был связан с 12-летней девочкой, у которой была диагностирована *N. Fowleri* через 7 дней после посещения аквапарка недалеко от Литл-Рока, штат Арканзас (США), клиническая картина заболевания появилась через 2 дня. Пациентке была начата терапия в тот же день, когда она госпитализировалась в отделение неотложной помощи, так же с использованием амфотерицина В (внутривенно и интратекально), милтефозина, флуконазола,

рифампина, дексаметазона и азитромицина. Кроме того, ее лечение включало индуцированную гипотермию, для уменьшения признаков отека мозга. Пациент полностью выздоровел после лечения. Второй случай (США, 2013 г.) касался 8-летнего мальчика, которого аналогично лечили интратекальным и внутривенным амфотерицином В, рифампином, флуконазолом, дексаметазоном, азитромицином и милтефозином. Пациент пережил инфекцию [18,19,20,21].

Заключение

Naegleria fowleri является смертельным паразитом, вызывающим ПАМ (первичный амебный менингоэнцефалит), со смертельным исходом около 95%. Она широко распространена в странах, где летние месяцы очень жаркие, а паразит инфицирует человека при контакте с зараженной водой. Входными воротами для данной паразитарной инфекции является носовая полость, от туда возбудитель через обонятельный нерв проникает в ЦНС, вызывая воспаление оболочек и тканей мозга. Несмотря на то, что амеба, «поедающая» мозг, является редкой смертельной болезнью, до сих пор отсутствует общепринятое лечение данной инфекции, а также затруднено его диагностика.

Таким образом клиницистам общего, неврологического, инфекционного профиля необходимо проявлять настороженность в отношении данного заболевания при поражении ЦНС неизвестной этиологии, особенно в регионах с жарким климатом. А также расширять диагностические возможности по выявлению *Naegleria fowleri* в регионах Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

- De Jonckheere JF. 2011. Origin and evolution of the worldwide distributed pathogenic amoeboflagellate *Naegleria fowleri*. *Infect Genet Evol* 11:1520–1528. doi: 10.1016/j.meegid.2011.07.23. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Jarolim KL, McCosh JK, Howard MJ, John DT. 2000. A light microscopy study of the migration of *Naegleria fowleri* from the nasal submucosa to the central nervous system during the early stage of primary amebic meningoencephalitis in mice. *J Parasitol* 86:50–55. [PubMed] [Google Scholar]
- Marciano-Cabral F, Cabral GA. 2007. The immune response to *Naegleria fowleri* amebae and pathogenesis of infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 51:243–259. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00332.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- John DT, Cole TB Jr, Bruner RA. 1985. Amebostomes of *Naegleria fowleri*. *J Protozool* 32:12–19. doi: 10.1111/j.1550-7408.1985.tb03006.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. 2007. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 50:1–26. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00232.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Craun GF. 1972. Microbiology—waterborne outbreaks. *J Water Pollut Control Fed* 44:1175–1182. [PubMed] [Google Scholar]
- Martínez AJ. 1985. Free-living amoebae: natural history, prevention, diagnosis, pathology, and treatment of disease. CRC Press, Boca Raton, FL. [Google Scholar]
- Centers for Disease Control and Prevention. 28 May 2008. Primary amebic meningoencephalitis—Arizona, Florida, and Texas 2007. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. [Google Scholar]
- Hebbar S, Bairy I, Bhaskaranand N, Upadhyaya S, Sarma MS, Shetty AK. 2005. Fatal case of *Naegleria fowleri* meningo-encephalitis in an infant: case report. *Ann Trop Paediatr* 25:223–226. doi: 10.1179/146532805X58166. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Kim JH, Lee YJ, Sohn HJ, Song KJ, Kwon D, Kwon MH, Im KI, Shin HJ. 2008. Therapeutic effect of rokitamycin in vitro and on experimental meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *Int J Antimicrob Agents* 32:411–417. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.05.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Goswick SM, Brenner GM. 2003. Activities of azithromycin and amphotericin B against *Naegleria fowleri* in vitro and in a mouse model of primary amebic meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 47:524–528. doi: 10.1128/AAC.47.2.524-528.2003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12. Kim JH, Jung SY, Lee YJ, Song KJ, Kwon D, Kim K, Park S, Im KI, Shin HJ. 2008. Effect of therapeutic chemical agents in vitro and on experimental meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *Antimicrob Agents Chemother* 52:4010–4016. doi: 10.1128/AAC.00197-08. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Centers for Disease Control and Prevention. 28 May 2014. *N. fowleri* treatment. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. [Google Scholar]
14. Barnett ND, Kaplan AM, Hopkin RJ, Saubolle MA, Rudinsky MF. 1996. Primary amoebic meningoencephalitis with *Naegleria fowleri*: clinical review. *Pediatr Neurol* 15:230–234. doi: 10.1016/S0887-8994(96)00173-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Hannisch W, Hallagan LF. 1997. Primary amoebic meningoencephalitis: a review of the clinical literature. *Wilderness Environ Med* 8:211–213. [PubMed] [Google Scholar]
16. Ferrante A. 1982. Comparative sensitivity of *Naegleria fowleri* to amphotericin B and amphotericin B methyl ester. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:476–478. doi: 10.1016/0035-9203(82)90141-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Stevens AR, Shulman ST, Lansen TA, Cichon MJ, Willaert E. 1981. Primary amoebic meningoencephalitis: a report of two cases and antibiotic and immunologic studies. *J Infect Dis* 143:193–199. doi: 10.1093/infdis/143.2.193. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Capewell LG, Harris AM, Yoder JS, Cope JR, Eddy BA, Roy SL, Visvesvara GS, Fox LM, Beach MJ. 2014. Diagnosis, clinical course, and treatment of primary amoebic meningoencephalitis in the United States, 1937–2013. *J Pediatr Infect Dis* doi: 10.1093/jpids/piu103. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Vargas-Zepeda J, Gomez-Alcala AV, Vasquez-Morales JA, Licea-Amaya L, De Jonckheere JF, Lares-Villa F. 2005. Successful treatment of *Naegleria fowleri* meningoencephalitis by using intravenous amphotericin B, fluconazole and rifampicin. *Arch Med Res* 36:83–86. doi: 10.1016/j.arcmed.2004.11.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Seidel JS, Harmatz P, Visvesvara GS, Cohen A, Edwards J, Turner J. 1982. Successful treatment of primary amoebic meningoencephalitis. *N Engl J Med* 306:346–348. doi: 10.1056/NEJM198202113060607. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Linam WM, Ahmed M, Cope JR, Chu C, Visvesvara GS, da Silva AJ, Qvarnstrom Y, Green J. 2015. Successful treatment of an adolescent with *Naegleria fowleri* primary amoebic meningoencephalitis. *Pediatrics* 135:e744–e748. doi: 10.1542/peds.2014-2292. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Миразизов К.Д. Совершенствование методов диагностики отогенных и риносинусогенных абсцессов головного мозга / К.Д. Миразизов, Л.Г. Бруссель, К.А. Ходжаева // *Вестн. оториноларингологии*. — 1988. — № 3. — С. 27–32.
23. De Jonckheere JF. 2011. Origin and evolution of the worldwide distributed pathogenic amoeboid flagellate *Naegleria fowleri*. *Infect Genet Evol* 11:1520–1528.

© Каримов Искандер Загитович (karimoviz@cfuv.ru); Ляхова Екатерина Александровна (lyahova.inf@mail.ru);
 Чотчаев Роберт Муратович (abdullakh.chotchaev@mail.ru); Малыгина Дарья Сергеевна (malygina9901@gmail.com);
 Игнатьева Мария Алексеевна (ignatjevamaria1234@gmail.com); Борисенко Александр Евгеньевич (borisenko_1998_alex@mail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»