

УДК 616.98:578.825.13-07-085

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10\(56\)-2517-2532](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10(56)-2517-2532)

Дюжикова Олена Михайлівна кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-6652-2886>

Гриценко Лариса Миколаївна кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-4327-3733>

Настенко Володимир Борисович PhD, асистент кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-3329-1911>

АКАНТАМЕБНІ ІНВАЗІЇ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ

Анотація. Акантамеби – це вільноживучі найпростіші, здатні викликати тяжкі й часто летальні інфекції у людини, серед яких акантамебний кератит (АК), гранулематозний амебний енцефаліт (ГАЕ), первинний амебний менінгоенцефаліт (ПАМ) та системні ураження різних органів. Найуразливішими є імунокомпрометовані пацієнти, у яких навіть незначне потрапляння збудника може призвести до генералізованого процесу. Висока летальність акантамебних інфекцій зумовлена труднощами ранньої діагностики, подібністю клінічних симптомів до бактеріальних або вірусних хвороб, а також обмеженим вибором ефективних препаратів проти цистостійких форм амеб.

Сучасні дослідження підтверджують, що акантамебні захворювання проявляються широким спектром клінічних форм – від поверхневих інфекцій рогівки, найчастіше у користувачів контактних лінз, до тяжких уражень центральної нервової системи, які у випадку ГАЕ закінчуються смертю у понад 95% хворих. Для діагностики застосовують поєднання мікроскопії, культуральних методів і молекулярно-генетичних технологій, таких як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), петльова ізотермічна ампліфікація (LAMP) та наноПЛР, що забезпечують високу специфічність і чутливість. Конфокальна мікроскопія *in vivo* є цінним неінвазивним методом, який дозволяє візуалізувати цисти у рогівці на ранніх етапах АК.

Лікування акантамебних хвороб залишається складним завданням через високу стійкість збудника до фармакологічних засобів. Найбільшу ефективність

демонструють бігуаніди (полігексаметиленбігуанід, хлоргексидин), діамідини, азоли та мілтефозин, особливо при комбінованому застосуванні. Впровадження нанотехнологій у створення лікарських форм дозволяє підвищити біодоступність і знизити токсичність діючих речовин. Експериментальні дослідження останніх років свідчать про перспективність нових хімічних сполук, що інгібують синтез ергостеролу в мембранах амеб і блокують процеси інцистування.

Таким чином, рання діагностика, комплексне використання сучасних методів і комбінована терапія з урахуванням цистостійкості є ключовими чинниками успішного лікування акантамебних інфекцій. Подальші дослідження мають бути спрямовані на створення безпечних і високоефективних протистоксичних засобів, здатних долати резистентні форми *Acanthamoeba spp.*

Ключові слова: *Acanthamoeba spp.*, акантамебний кератит, гранулематозний амебний енцефаліт, діагностика, мікроскопія, культивування, лікування.

Dyuzhikova Olena Mykhailivna Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology and Parasitology With the Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-6652-2886>

Hrytsenko Larysa Mykolayivna Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology and Parasitology With the Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-4327-3733>

Nastenko Volodymyr Borysovych PhD, Assistant of the Department of Microbiology and Parasitology With the Basics of Immunology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-3329-1911>

ACANTHAMOEBA INVASIONS: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY

Abstract. Acanthamoebae are free-living protozoa that can cause severe and often fatal infections in humans, including acanthamoebic keratitis (AK), granulomatous amoebic encephalitis (GAE), primary amoebic meningoencephalitis (PME) and systemic lesions of various organs. The most vulnerable are immunocompromised patients, in whom even a small ingestion of the pathogen can lead to a generalised process. The high mortality rate of acanthamoeba infections is due to difficulties in early diagnosis, similarity of clinical symptoms to bacterial or viral diseases, and a limited selection of effective drugs against cystic acid-resistant forms of amoebae.

Modern research confirms that acanthamoebic diseases manifest themselves in a wide range of clinical forms - from superficial corneal infections, most often in

contact lens wearers, to severe central nervous system damage, which in the case of GAE results in death in more than 95% of patients. For diagnosis, a combination of microscopy, culture methods and molecular genetic technologies such as polymerase chain reaction (PCR), loop isothermal amplification (LAMP) and nanoPCR are used to provide high specificity and sensitivity. In vivo confocal microscopy is a valuable non-invasive method that allows visualisation of cysts in the cornea in the early stages of AK.

The treatment of acanthamoebic diseases remains challenging due to the pathogen's high resistance to pharmacological agents. Biguanides (polyhexamethylene biguanide, chlorhexidine), diamides, azoles and miltefosine are the most effective, especially when used in combination. The introduction of nanotechnology in the development of dosage forms can increase the bioavailability and reduce the toxicity of active substances. Experimental studies in recent years have shown the promise of new chemical compounds that inhibit ergosterol synthesis in amoebic membranes and block encystation processes.

Thus, early diagnosis, comprehensive use of modern methods and combination therapy with cystic acid resistance are key factors in the successful treatment of acanthamoeba infections. Further research should be aimed at creating safe and highly effective antistocidal agents capable of overcoming resistant forms of *Acanthamoeba* spp.

Keywords: *Acanthamoeba* spp., acanthamoebic keratitis, granulomatous amoebic encephalitis, diagnosis, microscopy, cultivation, treatment.

Постановка проблеми. Акантамеби (*Acanthamoeba* spp.) є вільноживучими найпростішими, які широко поширені у навколишньому середовищі — у ґрунті, воді, пилю, кондиціонерах, системах водопостачання та на медичних інструментах. У сприятливих умовах вони можуть переходити до паразитичного способу існування, спричиняючи тяжкі інфекції у людини, серед яких акантамебний кератит, гранулематозний амебний енцефаліт, первинний амебний менінго-енцефаліт та генералізовані ураження різних органів. Особливу небезпеку акантамеби становлять для осіб із порушеним імунітетом, зокрема ВІЛ-позитивних пацієнтів, реципієнтів трансплантатів і хворих на онкопатології. В останні десятиліття спостерігається зростання частоти акантамебного кератиту, що пов'язано зі збільшенням кількості користувачів контактних лінз, недотриманням гігієнічних вимог і впливом екологічних чинників.

Незважаючи на багаторічне вивчення, акантамебні інвазії й досі становлять значну медико-біологічну проблему. Висока летальність при ураженні центральної нервової системи, складність диференціації акантамебних захворювань від бактеріальних чи грибкових інфекцій, а також обмежена ефективність існуючих терапевтичних засобів зумовлюють потребу у вдосконаленні діагностичних і лікувальних підходів. Відсутність стандартизованих протоколів терапії та резистентність цист до фармакологічних препаратів ускладнюють клінічне

ведення хворих. Тому дослідження біологічних властивостей *Acanthamoeba spp.*, розробка чутливих методів виявлення та пошук безпечних і ефективних антипротозойних засобів залишаються актуальним напрямом сучасної медичної науки.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Сучасні наукові роботи підтверджують, що *Acanthamoeba spp.* є не лише сапрофітами, а й важливими опортуністичними патогенами людини. Встановлено, що різні генотипи акантамеб (зокрема T4, T5, T11) можуть відрізнятися за вірулентністю, чутливістю до препаратів та здатністю утворювати стійкі цисти [1], [2], [3]. Морфологічна та молекулярна мінливість збудників, їхня здатність тривалий час виживати в несприятливих умовах середовища визначають складність лабораторної діагностики. Останні дослідження демонструють переваги комплексного підходу, що поєднує мікроскопію, культуральні методи та молекулярно-генетичні технології – ПЛР, LAMP, наноПЛР, які забезпечують високу чутливість і специфічність [4,5]. В офтальмологічній практиці важливе місце займає конфокальна мікроскопія *in vivo*, що дає змогу ідентифікувати цисти у рогівці без інвазивного втручання [6].

У терапевтичному аспекті дослідники відзначають складність лікування акантамебозів через цистостійкість збудника та токсичність багатьох препаратів для клітин людини. Найвищу активність продемонстрували бігуаніди (полігексаметиленбігуанід, хлоргексидин), діамідини, мілтефозин та азоли, особливо при комбінованому застосуванні [7,8]. Паралельно розвиваються напрями створення наноформ лікарських засобів і пошуку нових хімічних сполук, що впливають на синтез ергостеролу або процеси інцистування *Acanthamoeba spp.* [9]. Усе це свідчить про активний розвиток досліджень у сфері діагностики та лікування акантамебних інфекцій, однак проблема залишається відкритою, що підкреслює потребу у подальшому вдосконаленні протистотичних стратегій та інтеграції експериментальних напрацювань у клінічну практику.

Мета статті. Узагальнити сучасні дані про епідеміологію, клінічні прояви, методи діагностики, лікування та профілактики акантамебних інвазій людини, визначити основні труднощі діагностування і терапії, пов'язані з цистостійкістю *Acanthamoeba spp.*, та окреслити перспективні напрями підвищення ефективності лікування шляхом використання комбінованих схем, нанотехнологій і нових протистотичних сполук.

Виклад основного матеріалу.

Акантамебні інвазії становлять серйозну загрозу для здоров'я людини через високу летальність, особливо серед осіб з ослабленим імунітетом. Ці найпростіші можуть бути збудниками акантамебного кератиту (АК), гранулематозного амебного енцефаліту (ГАЕ), первинного амебного менінгоенцефаліту (ПАМ) та уражень шкіри, легень, носоглотки, кісткової тканини й інших органів [10–13].

Акантамебний кератит є рідкісним, але небезпечним для зору захворюванням рогівки, кількість випадків якого у світі зростає [14]. Зараження відбувається під час контакту з водою або при мікротравмах рогівки. Найчастіше АК спостерігається у користувачів контактних лінз — до 85% пацієнтів належать до цієї групи. Основними чинниками ризику є недотримання гігієни, використання нестерильної води для промивання лінз та купання в них [15]. Проте захворювання може виникати і в осіб без контактних лінз, особливо на тлі імунodefіциту [16]. Через схожість клінічної картини з герпетичними, грибковими чи бактеріальними кератитами правильний діагноз встановлюють лише у 10–25% випадків [14,17]. Для амебного кератиту характерні мультифокальні стромальні інфільтрати, кільцевий інфільтрат («іmunне кільце Уеслі») та периневральні ураження, що часто ускладнюються глаукомою, катарактою, увеїтом чи склеритом [17].

Позаочні акантамебні інфекції — ураження шкіри, носових пазух, вух, легень і центральної нервової системи — частіше виникають у пацієнтів із вираженою імуносупресією: при аутоімунних хворобах [18], гематологічних новоутвореннях [19], ВІЛ-інфекції [20] або після трансплантації органів [4,21,22]. До групи ризику віднесено також хворих із тяжким перебігом COVID-19 [23]. Шкірні форми починаються локально, проявляються вузликами, виразками чи некрозами та можуть переходити в дисеміновану форму [24]. Ураження слизових оболонок носа і пазух спостерігаються переважно у ВІЛ-позитивних пацієнтів, часто супроводжуються хронічним синуситом і носовими кровотечами [25].

Описано поодинокі випадки акантамебної пневмонії, остеомієліту та ендoftальміту, які розвиваються у хворих, що отримують імуносупресивну терапію або мають супутні шкірні ураження [9],[26],[27]. Найбільш небезпечними є ураження центральної нервової системи – ГАЕ та ПАМ [28], іноді й негранулематозний енцефаліт [29]. Переважно їх спричиняють акантамеби генотипу Т4, хоча патогенними можуть бути й інші генотипи (Т1, Т2, Т5, Т10, Т12, Т18) [30]. Летальність при ГАЕ сягає 97-98%, причому більшість випадків діагностуються посмертно через неспецифічність симптомів [31]. До факторів ризику належать СНІД [32], злоякісні гематологічні захворювання, трансплантація органів чи стовбурових клітин [21, 33], прийом стероїдів, цукровий діабет, виснаження, тривале лікування антибіотиками або імуносупресантами [9].

ГАЕ зазвичай має підгострий або хронічний перебіг із поступовим наростанням неврологічних симптомів — головного болю, судом, порушення зору, змін поведінки. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія виявляють множинні ураження мозку. Смерть настає внаслідок підвищення внутрішньочерепного тиску та вклинення мозку. Попри майже стовідсоткову летальність, рання діагностика й комбінована терапія можуть покращити прогноз [34,35].

Отже, *Acanthamoeba spp.* — клінічно значущі патогени, здатні спричиняти тяжкі, часто фатальні інфекції. Найуразливішими є імунокомпрометовані особи та користувачі контактних лінз. Несвоєчасна діагностика, відсутність патогномонічних симптомів і висока резистентність цист обумовлюють складність лікування, що робить актуальним удосконалення методів виявлення, терапії та профілактики акантамебних захворювань.

Діагностика акантамебних інвазій

Для підтвердження ролі акантамеб в етіології захворювання необхідна спеціалізована лабораторна діагностика. У разі амебного кератиту матеріалом для дослідження є зішкріб із рогівки, а іноді — контактні лінзи або розчин для їх промивання [36]. При ураженнях мозку зазвичай досліджують зразки спинномозкової рідини (ліквору) та/або проводять біопсію тканин мозку [37].

Основними методами лабораторного дослідження є мікроскопічний, протистологічний (культивування збудника) і молекулярно-генетичний. Кожен із цих методів має свої переваги, недоліки та певні складнощі у виконанні.

• Мікроскопічні методи

Мікроскопічний метод призначений для візуального виявлення збудника у клінічному матеріалі пацієнта. Для світлової мікроскопії застосовують забарвлення за Романовським–Гімзою, а в зішкрібах рогівки — білий калькофлуор (БКФ) або метод Грама. Цисти характеризуються подвійною оболонкою з гексагональною внутрішньою стінкою, тоді як трофозоїти відрізняють від макрофагів за специфічними морфологічними ознаками ядра. Метод забезпечує швидке отримання результатів та високу специфічність. Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл також є ефективним, однак вимагає більше часу та високої кваліфікації персоналу [38].

Конфокальна мікроскопія *in vivo* (КМІВ) забезпечує неінвазивну візуалізацію рогівки на субклітинному рівні, дозволяючи виявляти гіперрефлексивні цисти діаметром 15–30 мкм з подвійною оболонкою, а також, рідше, трофозоїти. Чутливість методу становить 77–100%, специфічність — 84–100%, при цьому можлива ідентифікація супутніх інфекцій. До недоліків належать висока вартість, обмежена доступність і значна залежність результатів від досвіду оператора. Використання КМІВ у поєднанні з іншими методами підвищує загальну ефективність діагностики. [6].

• Протистологічний метод

Для діагностики акантамебних інвазій клінічний матеріал зазвичай висівають на непоживний агар, інокульований *Escherichia coli*, де ріст трофозоїтів супроводжується характерними видимими слідами їхнього руху. Метод є простим і має високу специфічність (100%), однак характеризується низькою чутливістю (33,3–66,7%) та потребує тривалої інкубації — до 10 днів, що може відтерміновувати початок лікування. При отриманні негативних результатів доцільно дослідити розчин контактних лінз, хоча позитивний результат у цьому випадку може лише свідчити про недостатню гігієну [5]. Чутливість методу

залежить від техніки забору матеріалу; найвищі показники спостерігаються при використанні голки чи скальпеля [39]. За підозри на глибоке ураження рекомендовано проведення біопсії рогівки. Попри наявні обмеження, культуральний метод залишається важливим інструментом діагностики та доцільним у поєднанні з іншими підходами [40].

- **Молекулярно-генетичні методи**

Найбільш чутливим методом діагностики акантамебних інфекцій вважається полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для виявлення ДНК збудника, що забезпечує високу точність і достовірність [37]. Для проведення ПЛР із клінічного матеріалу виділяють ДНК та ампліфікують її за допомогою специфічних праймерів, використовуючи як класичний ПЛР, так і ПЛР у режимі *Real-time*. Після позитивного результату для видового визначення збудника застосовують секвенування [36].

За останні десять років чутливість і специфічність ПЛР у виявленні акантамеб зросли завдяки використанню нових праймерів до гена 18S рРНК (100% та 96% відповідно). Метод є швидким, доступним, економічно ефективним і має потенціал стати «золотим стандартом» діагностики, доповнюючи культуральні та мікроскопічні підходи. ПЛР також здатна виявляти нежиттєздатні амеби. Біопсія рогівки у випадках негативних мазків і посівів демонструє чутливість 56% і дозволяє підтвердити наявність цист. Для діагностики досліджують і контактні лінзи, однак позитивні результати можливі й у здорових користувачів. Остаточний діагноз базується на культуральному методі або ПЛР-ідентифікації ДНК *Acanthamoeba* sp. [38].

До сучасних ПЛР-модифікацій, що застосовуються для діагностики акантамебного кератиту, належать LAMP, гніздова ПЛР та наноПЛР. LAMP ампліфікує ДНК в ізотермічних умовах без використання термоциклера, забезпечуючи швидкість і чутливість, подібну до класичної ПЛР. Гніздова ПЛР застосовує два набори праймерів для підвищення точності, а наноПЛР використовує наноматеріали для покращення теплопередачі та виходу ДНК. Ці підходи демонструють високу чутливість і специфічність, особливо у комбінації з іншими методами. Обмеженням є можливість виявлення лише цільових патогенів, тому для одночасної діагностики кількох збудників використовують мультиплексну ПЛР [5].

Відсутність специфічних клінічних проявів ускладнює раннє розпізнавання акантамебних інфекцій, тому підозру формують на підставі даних анамнезу. Остаточне підтвердження можливе лише лабораторними методами (мікроскопія, культивування, ПЛР тощо), причому найвищу діагностичну ефективність забезпечує комбіноване застосування декількох підходів.

Принципи лікування акантамебних захворювань

Лікування акантамебних інвазій є складним завданням через відсутність затверджених ВООЗ або іншими міжнародними організаціями протоколів.

Клінічні випробування не проводилися через рідкісну захворюваність і труднощі діагностики, тому рекомендації ґрунтуються переважно на аналізі окремих клінічних випадків. Ефективність терапії АК залежить від здатності препарату проникати в уражені тканини ока. Жоден засіб не знищує всі форми амеб без шкоди для рогівки, а стійкість цист спричиняє тривалу інвазію та рецидиви. Консервативне лікування зазвичай включає діамідини (пропамідин-ізетіонат, гексамідин-діізетіонат, дібромпропамідин), бігуаніди (полігексаметиленбігуанід, хлоргексидин), антибіотики (неоміцин), повідон-йод, мілтефозин, стероїди та протигрибкові засоби (міконазол, клотримазол, вориконазол) [17].

Зупинимось на основних лікарських засобах, що найчастіше використовуються для лікування захворювань, спричинених акантамебами.

Полігексаметиленбігуанід (ПГМБ) та хлоргексидин — препарати першої лінії при АК, що застосовуються окремо або в комбінації. Вони демонструють високу активність, хоча можливі рефрактерні форми. Використовують ПГМБ 0,02–0,06% і хлоргексидин 0,02–0,2%, у стійких випадках — вищі концентрації [40]. У 2023 р. підтверджено ефективність ПГМБ 0,08% у монотерапії (загоєння до 91,7%) та в комбінації з пропамідином 0,1% [41–43]. ПГМБ 0,08% має добру переносимість і низьку токсичність, проте підвищені дози потребують додаткових досліджень. Через варіабельність перебігу захворювання часто є доцільним комбінований підхід.

Терапія здебільшого базується на діамідинах і бігуанідах, активних проти цист, але токсичних для рогівки; препарати застосовують місцево щогодини з поступовим зменшенням кратності, тривалість лікування — від місяця до року [44]. Kuang-Yi Shih et al. показали, що інгібітори АТФ-ази (уабаїн) знижують швидкість інцистування, тому його комбінація з ПГМБ може бути перспективною [45].

Мілтефозин, відомий з 1980 р. як протипухлинний, а з 2002 р. як протипаразитарний засіб, рекомендований CDC для терапії ПАМ [46]. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр, накопичується в мозковій тканині, добре переноситься, але можливі побічні реакції з боку ШКТ, нирок і очей (щільні стромальні інфільтрати) [47,48]. Ефективний при рефрактерному АК: у дослідженні Praneetha Thulasi et al. 11 з 15 пацієнтів одужали [49]. Malin Chao et al. встановили 100% ерадикацію цист *Acanthamoeba sp.* (Т3, Т4, Т5) при всіх концентраціях, для Т3 потрібна була вища доза [50].

У 2023 р. Alireza Latifi et al. порівняли ефективність і цитотоксичність хлоргексидину, пентамідину ізетіонату (PI), полігексаметиленбігуаніду (ПГМБ) та мілтефозину щодо трофозоїтів і цист *Acanthamoeba sp.* Хлоргексидин продемонстрував найвищу ефективність і селективність, ПГМБ також мав значну активність, тоді як PI був ефективним лише у високих токсичних концентраціях. Мілтефозин мав найменшу антиакантамебну активність, але й найнижчу цитотоксичність [7]. Згодом, ця ж група авторів синтезувала наночастинки хітозану з мілтефозином (MF-CS-NP), що показали нижчу

токсичність і вищу ефективність, особливо проти трофозоїтів, порівняно з монопрепаратом [51].

Азоли — синтетичні протигрибкові засоби, які пригнічують біосинтез ергостеролу, важливого для клітинної мембрани акантамеб, через інгібування цитохрому P450-залежного 14 α -ланостеролу. Вплив на ергостерол робить їх перспективними проти *Acanthamoeba*, а використання нанотехнологій (інкапсуляція, адсорбція, хімічна кон'югація) покращує фармакокінетику та терапевтичний індекс [8]. Вориконазол виявив ефективність при АК: його комбінація з ПГМБ 0,02% і пропамідіном 0,1% підвищує результативність і має мінімальні побічні ефекти [52]. При ко-інфекції з *Cladosporium sp.* ефективне інтрастромальне введення (53), а при акантамебному ретиніті — інтравітреальні ін'єкції з подальшою системною терапією [54]. Комбінація флуконазолу з верапамілом значно пригнічує ріст трофозоїтів і цист, що може бути корисно пацієнтам із супутньою серцево-судинною патологією [55]. Нітроксолін показав перспективність при ГАЕ, спричиненому *B. mandrillaris*, *N. fowleri* та *Acanthamoeba sp.*, що підтверджено як *in vitro*, так і в клінічному випадку [56].

Зважаючи на вищевикладене, лікування акантамебних інвазій залишається складним завданням через відсутність уніфікованих міжнародних протоколів, високу стійкість цист до більшості відомих препаратів та обмеженість клінічних досліджень. Ефективність терапії значною мірою залежить від раннього початку лікування та комбінованого застосування кількох хіміотерапевтичних засобів, серед яких найбільшу активність продемонстрували бігуаніди, діамідини, азоли та мілтефозин. Перспективними напрямками є використання нанотехнологій для підвищення ефективності та зниження токсичності препаратів, а також пошук нових сполук із прицільною дією на цистостійкі форми збудника. Комплексний, індивідуалізований підхід із залученням сучасних фармакологічних стратегій є ключем до підвищення успішності лікування.

Висновки

Акантамебні інфекції становлять серйозну загрозу для здоров'я людини через високу летальність, особливо серед імунокомпрометованих осіб. Зростання кількості випадків акантамебного кератиту, зокрема серед користувачів контактних лінз, і поява нових груп ризику, таких як пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, підкреслюють актуальність цієї проблеми. Неспецифічність клінічних проявів ускладнює своєчасну діагностику, тому найвищу ефективність забезпечує поєднання мікроскопічних, культуральних та молекулярно-генетичних методів.

Терапія залишається складною через стійкість цист *Acanthamoeba spp.* до більшості препаратів і токсичність багатьох засобів. Найкращі результати досягаються при комбінованому використанні бігуанідів, діамідини, азолів і мілтефозину. Перспективними напрямками є застосування нанотехнологій, пошук сполук, активних проти цистостійких форм, та вдосконалення місцевих лікарських форм.

Важливим компонентом контролю акантамебних інвазій є профілактика — дотримання гігієни контактних лінз, уникнення забрудненої води та підвищення поінформованості населення й медичних працівників. Поєднання своєчасної діагностики, раннього лікування та впровадження інноваційних терапевтичних підходів дозволить знизити смертність і поліпшити прогноз, сприяючи створенню нових безпечних і ефективних протистоксидних засобів.

Література:

1. Zhang Y., Xu X., et al. The global epidemiology and clinical diagnosis of Acanthamoeba keratitis / Zhang Y., Xu X., et al. // J Infect Public Health. – 2023. – 16(6): 841–852. – DOI: 10.1016/j.jiph.2023.03.020
2. Kalra S.K., Sharma P., et al. Acanthamoeba and its pathogenic role in granulomatous amebic encephalitis / Kalra S.K., Sharma P., et al. // Exp Parasitol. – 2020. – 208: 107788. – DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107788
3. Güémez A., García E. Primary Amoebic Meningoencephalitis by Naegleria fowleri: Pathogenesis and Treatments / Güémez A., García E. // Biomolecules. – 2021. – 11(9): 1320. – DOI: 10.3390/biom11091320
4. Salameh A., Bello N., et al. Fatal Granulomatous Amoebic Encephalitis Caused by Acanthamoeba in a Patient With Kidney Transplant: A Case Report / Salameh A., Bello N., et al. // Open Forum Infect Dis. – 2015. – 2(3): 1–4. – DOI: 10.1093/ofid/ofv104
5. Azzopardi M., Chong Y.J., et al. Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis: Past, Present and Future / Azzopardi M., Chong Y.J., et al. // Diagnostics. – 2023. – 13(16): 2655. – DOI: 10.3390/diagnostics13162655
6. Raghavan A., Rammohan R. Acanthamoeba keratitis – A review / Raghavan A., Rammohan R. // Indian J Ophthalmol. – 2024. – 72: 473–482. – DOI: 10.4103/IJO.IJO_2627_23
7. Latifi A., Mohebbi M., et al. Comparing cytotoxicity and efficacy of miltefosine and standard antimicrobial agents against Acanthamoeba trophozoites and cyst forms: An in vitro study / Latifi A., Mohebbi M., et al. // Acta Trop. – 2023. – 247: 107009. – DOI: 10.1016/j.actatropica.2023.107009
8. Walvekar S., Anwar A., et al. Anti-amoebic potential of azole scaffolds and nanoparticles against pathogenic Acanthamoeba / Walvekar S., Anwar A., et al. // Acta Trop. – 2020. – 211: 105618. – DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105618
9. Kot K., Łanocha-Arendarczyk N., Kosik-Bogacka D. Immunopathogenicity of Acanthamoeba spp. in the brain and lungs / Kot K., Łanocha-Arendarczyk N., Kosik-Bogacka D. // Int J Mol Sci. – 2021. – 22(3): 1261. – DOI: 10.3390/ijms22031261
10. Megha K., Sehgal R., Khurana S. Genotyping of Acanthamoeba spp. isolated from patients with granulomatous amoebic encephalitis / Megha K., Sehgal R., Khurana S. // Indian J Med Res. – 2018. – 148(4): 456–459. – DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1564_17
11. Rodríguez-Pérez E.G., Escandón-Vargas K., Ancer A. Granulomatous amebic encephalitis caused by Acanthamoeba sp. in an immunocompetent Mexican adult / Rodríguez-Pérez E.G., Escandón-Vargas K., Ancer A. // Rev Soc Bras Med Trop. – 2017. – 50(3): 432. – DOI: 10.1590/0037-8682-0166-2016
12. Kot K., Łanocha-Arendarczyk N.A., Kosik-Bogacka D.I. Amoebas from the genus Acanthamoeba and their pathogenic properties / Kot K., Łanocha-Arendarczyk N.A., Kosik-Bogacka D.I. // Ann Parasitol. – 2018. – 64(4): 299–308. – DOI: 10.17420/ap6404.164
13. Di Valerio E., Justice J.M., Gushiken A.C. Case Report: Management of Acanthamoeba Rhinosinusitis in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia / Di Valerio E., Justice J.M., Gushiken A.C. // Am J Trop Med Hyg. – 2024. – 111(1): 48–50. – DOI: 10.4269/ajtmh.23-0582

14. Zhang Y., Xu X., et al. The global epidemiology and clinical diagnosis of Acanthamoeba keratitis / Zhang Y., Xu X., et al. // J Infect Public Health. – 2023. – 16(6): 841–852. – DOI: 10.1016/j.jiph.2023.03.020
15. Roshni Prithiviraj S., Rajapandian S.G.K., et al. Clinical presentations, genotypic diversity and phylogenetic analysis of Acanthamoeba species causing keratitis / Roshni Prithiviraj S., Rajapandian S.G.K., et al. // J Med Microbiol. – 2020. – 69(1): 87–95. – DOI: 10.1099/jmm.0.001121
16. Tananuvat N., Techajongjintana N., et al. The First Acanthamoeba keratitis Case of Non-Contact Lens Wearer with HIV Infection in Thailand / Tananuvat N., Techajongjintana N., et al. // Korean J Parasitol. – 2019. – 57(5): 505–511. – DOI: 10.3347/kjp.2019.57.5.505
17. Szentmáry N., Daas L., et al. Acanthamoeba keratitis – Clinical signs, differential diagnosis and treatment / Szentmáry N., Daas L., et al. // J Curr Ophthalmol. – 2019. – 31(1): 16–23. – DOI: 10.1016/j.joco.2018.09.008
18. Thamtam V., Uppin M., et al. Fatal granulomatous amoebic encephalitis caused by Acanthamoeba in a newly diagnosed patient with systemic lupus erythematosus / Thamtam V., Uppin M., et al. // Neurol India. – 2016. – 64(1): 101. – DOI: 10.4103/0028-3886.173662
19. Voshtina E., Huang H., et al. Amebic Encephalitis in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia on Ibrutinib Therapy / Voshtina E., Huang H., et al. // Case Rep Hematol. – 2018. – 2018: 6514604. – DOI: 10.1155/2018/6514604
20. Geith S., Walochnik J., et al. Lethal outcome of granulomatous acanthamoebic encephalitis in a man who was HIV-positive: a case report / Geith S., Walochnik J., et al. // J Med Case Rep. – 2018. – 12(1): 201. – DOI: 10.1186/s13256-018-1734-8
21. Coven S.L., Song E., et al. Acanthamoeba granulomatous amoebic encephalitis after pediatric hematopoietic stem cell transplant / Coven S.L., Song E., et al. // Pediatr Transplant. – 2017. – 21(8): e13060. – DOI: 10.1111/petr.13060
22. Brondfield M.N., Reid M.J.A., et al. Disseminated Acanthamoeba infection in a heart transplant recipient treated successfully with a miltefosine-containing regimen: Case report and review / Brondfield M.N., Reid M.J.A., et al. // Transpl Infect Dis. – 2017. – 19(2): e12661. – DOI: 10.1111/tid.12661
23. Siddiqui R., Niyyati M., et al. COVID-19: Acanthamoeba Creeps into the Brain / Siddiqui R., Niyyati M., et al. // Iran J Parasitol. – 2023. – 18(2): 272–274. – DOI: 10.18502/ijpa.v18i2.13196
24. Galarza C., Ramos W., et al. Cutaneous acanthamebiasis infection in immunocompetent and immunocompromised patients / Galarza C., Ramos W., et al. // Int J Dermatol. – 2009. – 48(12): 1324–1329. – DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03786.x
25. Dunand V.A., Hammer S.M., et al. Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: report of five cases and review / Dunand V.A., Hammer S.M., et al. // Clin Infect Dis. – 1997. – 25(2): 267–272. – DOI: 10.1086/514536
26. Breland M., Beckmann N. Amebic osteomyelitis in an immunocompromised patient / Breland M., Beckmann N. // Radiol Case Rep. – 2016. – 11(3): 207–211. – DOI: 10.1016/j.radcr.2016.05.006
27. Kutner A., Aldrich M., et al. Acanthamoeba endophthalmitis during treatment for cutaneous disease in a renal transplant patient / Kutner A., Aldrich M., et al. // Transpl Infect Dis. – 2018. – 20(2): e12843. – DOI: 10.1111/tid.12843
28. Behera H.S., Satpathy G., Tripathi M. Isolation and genotyping of Acanthamoeba spp. from AME patients in India / Behera H.S., Satpathy G., Tripathi M. // Parasit Vectors. – 2016. – 9(1): 4–9. – DOI: 10.1186/s13071-016-1729-5
29. Modica S., Miracco C., et al. Non-granulomatous cerebellar infection by Acanthamoeba spp. in an immunocompetent host / Modica S., Miracco C., et al. // Infection. – 2018. – 46(6): 885–889. – DOI: 10.1007/s15010-018-1231-4

30. Kalra S.K., Sharma P., et al. Acanthamoeba and its pathogenic role in granulomatous amebic encephalitis / Kalra S.K., Sharma P., et al. // *Exp Parasitol.* – 2020. – 208: 107788. – DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107788
31. Baral R., Vaidya B. Fatal case of amoebic encephalitis masquerading as herpes / Baral R., Vaidya B. // *Oxf Med Case Reports.* – 2018. – 2018(5): 134–137. – DOI: 10.1093/omcr/omy010
32. Damhorst G.L., Watts A., et al. Acanthamoeba castellanii encephalitis in a patient with AIDS: a case report and literature review / Damhorst G.L., Watts A., et al. // *Lancet Infect Dis.* – 2022. – 22(1): e59–e65. – DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30933-6
33. Brondfield M.N., Reid M.J.A., et al. Disseminated Acanthamoeba infection in a heart transplant recipient treated successfully with a miltefosine-containing regimen: Case report and review / Brondfield M.N., Reid M.J.A., et al. // *Transpl Infect Dis.* – 2017. – 19(2). – DOI: 10.1111/tid.12661
34. Kofman A., Guarner J. Infections Caused by Free-Living Amoebae / Kofman A., Guarner J. // *J Clin Microbiol.* – 2022. – 60(1). – DOI: 10.1128/JCM.00228-21
35. Rice C.A., Troth E.V., et al. Discovery of Anti-Amoebic Inhibitors... on Balamuthia, Naegleria and Acanthamoeba / Rice C.A., Troth E.V., et al. // *Pathogens.* – 2020. – 9(6): 476. – DOI: 10.3390/pathogens9060476
36. Yera H., Ok V., et al. PCR and culture for diagnosis of Acanthamoeba keratitis / Yera H., Ok V., et al. // *Br J Ophthalmol.* – 2021. – 105(9): 1302–1306. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316730
37. Khurana S., Sharma C., et al. Molecular Diagnosis of Encephalitis/Meningoencephalitis Caused by Free-Living Amoebae / Khurana S., Sharma C., et al. // *Pathogens.* – 2022. – 11(12). – DOI: 10.3390/pathogens11121509
38. Somani S.N., Ronquillo Y., Moshirfar M. Acanthamoeba Keratitis / Somani S.N., Ronquillo Y., Moshirfar M. // *StatPearls.* – 2025. – (PMID: 31751053).
39. Muiño L., Rodrigo D., et al. Effectiveness of sampling methods for Acanthamoeba keratitis diagnosis by culture / Muiño L., Rodrigo D., et al. // *Int Ophthalmol.* – 2019. – 39(7): 1451–1458. – DOI: 10.1007/s10792-018-0958-3
40. Shareef O., Shareef S., Saeed H.N. New Frontiers in Acanthamoeba Keratitis Diagnosis and Management / Shareef O., Shareef S., Saeed H.N. // *Biology.* – 2023. – 12: 1489. – DOI: 10.3390/biology12121489
41. Dart J.K.G., Papa V., et al. The ODAK Trial: PHMB 0.08%... vs PHMB 0.02% and Propamidine 0.1% / Dart J.K.G., Papa V., et al. // *Ophthalmology.* – 2024. – 131(3): 277–287. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.09.031
42. Franch A., Knutsson K.A., et al. Treatment of Acanthamoeba keratitis with high dose PHMB (0.08%) monotherapy: a case series / Franch A., Knutsson K.A., et al. // *Eur J Ophthalmol.* – 2024. – (Online first). – DOI: 10.1177/11206721241299470
43. Di Zazzo A., De Gregorio C., Coassin M. Novel Effective Medical Therapy for Acanthamoeba Keratitis / Di Zazzo A., De Gregorio C., Coassin M. // *Eye Contact Lens.* – 2024. – 50(6): 279–281. – DOI: 10.1097/ICL.0000000000001092
44. Büchele M.L.C., Nunes B.F., et al. Diagnosis and treatment of Acanthamoeba Keratitis: A scoping review / Büchele M.L.C., Nunes B.F., et al. // *Contact Lens Anterior Eye.* – 2023. – 46(4): 101844. – DOI: 10.1016/j.clae.2023.101844
45. Shih K.Y., Chang Y.T., et al. Ouabain, ATPase inhibitor, potentially enhances the effect of PHMB on Acanthamoeba castellanii / Shih K.Y., Chang Y.T., et al. // *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* – 2024. – 25: 100550. – DOI: 10.1016/j.ijpddr.2024.100550
46. Alli A., Ortiz J.F., et al. Miltefosine: A Miracle Drug for Meningoencephalitis Caused by Free-Living Amoebas / Alli A., Ortiz J.F., et al. // *Cureus.* – 2021. – 13(3): e13698. – DOI: 10.7759/cureus.13698

47. Naranjo A., Martinez J.D., et al. Systemic Miltefosine as an Adjunct Treatment of Progressive Acanthamoeba Keratitis / Naranjo A., Martinez J.D., et al. // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2021. – 29(7–8): 1576–1584. – DOI: 10.1080/09273948.2020.1758156
48. Thulasi P., Saeed H.N., et al. Oral Miltefosine as Salvage Therapy for Refractory Acanthamoeba Keratitis / Thulasi P., Saeed H.N., et al. // *Am J Ophthalmol.* – 2021. – 223: 75–82. – DOI: 10.1016/j.ajo.2020.09.048
49. Matoba A., Weikert M.P., Kim S. Corneal Manifestations of Miltefosine Toxicity in Acanthamoeba Keratitis / Matoba A., Weikert M.P., Kim S. // *Ophthalmology.* – 2021. – 128(9): 1273. – DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.06.001
50. Chao M., Thongseesuksai T., et al. Investigation of the in vitro cysticidal activity of miltefosine against Acanthamoeba spp. / Chao M., Thongseesuksai T., et al. // *J Parasit Dis.* – 2020. – 44(2): 491–495. – DOI: 10.1007/s12639-020-01204-w
51. Latifi A., Esmaeili F., et al. Chitosan nanoparticles improve the effectivity of miltefosine against Acanthamoeba / Latifi A., Esmaeili F., et al. // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2024. – 18(3): e0011976. – DOI: 10.1371/journal.pntd.0011976
52. Musayeva A., Riedl J.C., et al. Topical Voriconazole as Supplemental Treatment for Acanthamoeba Keratitis / Musayeva A., Riedl J.C., et al. // *Cornea.* – 2020. – 39(8): 986–990. – DOI: 10.1097/ICO.0000000000002315
53. Raghavan A., Nair A.V., et al. Voriconazole in the successful management of a case of Acanthamoeba–Cladosporium keratitis / Raghavan A., Nair A.V., et al. // *Am J Ophthalmol Case Rep.* – 2021. – 22: 101107. – DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101107
54. Huang L., Suhler E.B., et al. Acanthamoeba-associated retinitis successfully treated with intravitreal and systemic antimicrobials / Huang L., Suhler E.B., et al. // *Am J Ophthalmol Case Rep.* – 2023. – 32: 101902. – DOI: 10.1016/j.ajoc.2023.101902
55. Aykur M. Amoebicidal effect of Fluconazole and Verapamil together against trophozoites and cysts of Acanthamoeba castellanii / Aykur M. // *Türk Doğa ve Fen Dergisi.* – 2023. – 12(2): 104–110. – DOI: 10.46810/tdfd.1259142
56. Haston J.C., Cope J.R. Amebic encephalitis and meningoencephalitis: an update on epidemiology, diagnostic methods, and treatment / Haston J.C., Cope J.R. // *Curr Opin Infect Dis.* – 2023. – 36(3): 186–191. – DOI: 10.1097/QCO.0000000000000923

References

1. Zhang, Y., Xu, X., et al. (2023). The global epidemiology and clinical diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Journal of Infection and Public Health*, 16(6), 841–852. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.03.020
2. Kalra, S. K., Sharma, P., et al. (2020). Acanthamoeba and its pathogenic role in granulomatous amebic encephalitis. *Experimental Parasitology*, 208, 107788. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107788
3. Güémez, A., & García, E. (2021). Primary Amoebic Meningoencephalitis by Naegleria fowleri: Pathogenesis and Treatments. *Biomolecules*, 11(9), 1320. DOI: 10.3390/biom11091320
4. Salameh, A., Bello, N., et al. (2015). Fatal Granulomatous Amoebic Encephalitis Caused by Acanthamoeba in a Patient With Kidney Transplant: A Case Report. *Open Forum Infectious Diseases*, 2(3), ofv104. DOI: 10.1093/ofid/ofv104
5. Azzopardi, M., Chong, Y. J., et al. (2023). Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis: Past, Present and Future. *Diagnostics*, 13(16), 2655. DOI: 10.3390/diagnostics13162655
6. Raghavan, A., & Rammohan, R. (2024). Acanthamoeba keratitis – A review. *Indian Journal of Ophthalmology*, 72, 473–482. DOI: 10.4103/IJO.IJO_2627_23
7. Latifi, A., Mohebbi, M., et al. (2023). Comparing cytotoxicity and efficacy of miltefosine and standard antimicrobial agents against Acanthamoeba trophozoites and cyst forms: An in vitro study. *Acta Tropica*, 247, 107009. DOI: 10.1016/j.actatropica.2023.107009

8. Walvekar, S., Anwar, A., et al. (2020). Anti-amoebic potential of azole scaffolds and nanoparticles against pathogenic *Acanthamoeba*. *Acta Tropica*, 211, 105618. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105618
9. Kot, K., Łanocha-Arendarczyk, N., & Kosik-Bogacka, D. (2021). Immunopathogenicity of *Acanthamoeba* spp. in the brain and lungs. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1261. DOI: 10.3390/ijms22031261
10. Megha, K., Sehgal, R., & Khurana, S. (2018). Genotyping of *Acanthamoeba* spp. isolated from patients with granulomatous amoebic encephalitis. *Indian Journal of Medical Research*, 148(4), 456–459. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1564_17
11. Rodríguez-Pérez, E. G., Escandón-Vargas, K., & Ancer, A. (2017). Granulomatous amebic encephalitis caused by *Acanthamoeba* sp. in an immunocompetent Mexican adult. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50(3), 432. DOI: 10.1590/0037-8682-0166-2016
12. Kot, K., Łanocha-Arendarczyk, N. A., & Kosik-Bogacka, D. I. (2018). Amoebas from the genus *Acanthamoeba* and their pathogenic properties. *Annals of Parasitology*, 64(4), 299–308. DOI: 10.17420/ap6404.164
13. Di Valerio, E., Justice, J. M., & Gushiken, A. C. (2024). Management of *Acanthamoeba* rhinosinusitis in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 111(1), 48–50. DOI: 10.4269/ajtmh.23-0582
14. Zhang Y., Xu X., et al. (2023). The global epidemiology and clinical diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *J Infect Public Health*. 16(6), 841–852. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.03.020
15. Roshni Prithiviraj, S., Rajapandian, S. G. K., et al. (2020). Clinical presentations, genotypic diversity and phylogenetic analysis of *Acanthamoeba* species causing keratitis. *Journal of Medical Microbiology*, 69(1), 87–95. DOI: 10.1099/jmm.0.001121
16. Tananuvat, N., Techajongjintana, N., et al. (2019). The first *Acanthamoeba* keratitis case of non-contact lens wearer with HIV infection in Thailand. *Korean Journal of Parasitology*, 57(5), 505–511. DOI: 10.3347/kjp.2019.57.5.505
17. Szentmáry, N., Daas, L., et al. (2019). *Acanthamoeba* keratitis – Clinical signs, differential diagnosis and treatment. *Journal of Current Ophthalmology*, 31(1), 16–23. DOI: 10.1016/j.joco.2018.09.008
18. Thamtam, V., Uppin, M., et al. (2016). Fatal granulomatous amoebic encephalitis caused by *Acanthamoeba* in a newly diagnosed patient with systemic lupus erythematosus. *Neurology India*, 64(1), 101. DOI: 10.4103/0028-3886.173662
19. Voshtina, E., Huang, H., et al. (2018). Amebic encephalitis in a patient with chronic lymphocytic leukemia on ibrutinib therapy. *Case Reports in Hematology*, 2018, 6514604. DOI: 10.1155/2018/6514604
20. Geith, S., Walochnik, J., et al. (2018). Lethal outcome of granulomatous acanthamoebic encephalitis in a man with HIV infection: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 12(1), 201. DOI: 10.1186/s13256-018-1734-8
21. Coven, S. L., Song, E., et al. (2017). *Acanthamoeba* granulomatous amoebic encephalitis after pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Transplantation*, 21(8), e13060. DOI: 10.1111/petr.13060
22. Brondfield, M. N., Reid, M. J. A., et al. (2017). Disseminated *Acanthamoeba* infection in a heart transplant recipient treated successfully with a miltefosine-containing regimen: Case report and review. *Transplant Infectious Disease*, 19(2), e12661. DOI: 10.1111/tid.12661
23. Siddiqui, R., Niyiyati, M., et al. (2023). COVID-19: *Acanthamoeba* creeps into the brain. *Iranian Journal of Parasitology*, 18(2), 272–274. DOI: 10.18502/ijpa.v18i2.13196
24. Galarza, C., Ramos, W., et al. (2009). Cutaneous acanthamebiasis infection in immunocompetent and immunocompromised patients. *International Journal of Dermatology*, 48(12), 1324–1329. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03786.x

25. Dunand, V. A., Hammer, S. M., et al. (1997). Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with HIV: report of five cases and review. *Clinical Infectious Diseases*, 25(2), 267–272. DOI: 10.1086/514536
26. Breland, M., & Beckmann, N. (2016). Amebic osteomyelitis in an immunocompromised patient. *Radiology Case Reports*, 11(3), 207–211. DOI: 10.1016/j.radcr.2016.05.006
27. Kutner, A., Aldrich, M., et al. (2018). Acanthamoeba endophthalmitis during treatment for cutaneous disease in a renal transplant patient. *Transplant Infectious Disease*, 20(2), e12843. DOI: 10.1111/tid.12843
28. Behera, H. S., Satpathy, G., & Tripathi, M. (2016). Isolation and genotyping of Acanthamoeba spp. from meningitis/meningoencephalitis patients in India. *Parasites & Vectors*, 9(1), 4–9. DOI: 10.1186/s13071-016-1729-5
29. Modica, S., Miracco, C., et al. (2018). Non-granulomatous cerebellar infection by Acanthamoeba spp. in an immunocompetent host. *Infection*, 46(6), 885–889. DOI: 10.1007/s15010-018-1231-4
30. Kalra, S.K., Sharma, P., et al. (2020). Acanthamoeba and its pathogenic role in granulomatous amebic encephalitis. *Experimental Parasitology*, 208, 107788. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107788.
31. Baral, R., & Vaidya, B. (2018). Fatal case of amoebic encephalitis masquerading as herpes. *Oxford Medical Case Reports*, 2018(5), 134–137. DOI: 10.1093/omcr/omy010
32. Damhorst, G. L., Watts, A., et al. (2022). Acanthamoeba castellanii encephalitis in a patient with AIDS: a case report and literature review. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(1), e59–e65. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30933-6
33. Brondfield, M.N., Reid, M.J.A., et al. (2017). Disseminated Acanthamoeba infection in a heart transplant recipient treated successfully with a miltefosine-containing regimen: Case report and review. *Transplant Infectious Disease*, 19(2). DOI: 10.1111/tid.12661.
34. Kofman, A., & Guarner, J. (2022). Infections caused by free-living amoebae. *Journal of Clinical Microbiology*, 60(1), e00228-21. DOI: 10.1128/JCM.00228-21
35. Rice, C. A., Troth, E. V., et al. (2020). Discovery of anti-amoebic inhibitors from the MMV Pandemic Response Box. *Pathogens*, 9(6), 476. DOI: 10.3390/pathogens9060476
36. Yera, H., Ok, V., et al. (2021). PCR and culture for diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *British Journal of Ophthalmology*, 105(9), 1302–1306. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316730
37. Khurana, S., Sharma, C., et al. (2022). Molecular diagnosis of encephalitis/meningoencephalitis caused by free-living amoebae. *Pathogens*, 11(12), 1509. DOI: 10.3390/pathogens11121509
38. Somani, S. N., Ronquillo, Y., & Moshirfar, M. (2025). Acanthamoeba keratitis. *StatPearls*. PMID: 31751053
39. Muiño, L., Rodrigo, D., et al. (2019). Effectiveness of sampling methods for Acanthamoeba keratitis diagnosis by culture. *International Ophthalmology*, 39(7), 1451–1458. DOI: 10.1007/s10792-018-0958-3
40. Shareef, O., Shareef, S., & Saeed, H. N. (2023). New frontiers in Acanthamoeba keratitis diagnosis and management. *Biology*, 12(12), 1489. DOI: 10.3390/biology12121489
41. Dart, J. K. G., Papa, V., et al. (2024). The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial. *Ophthalmology*, 131(3), 277–287. DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.09.031
42. Franch, A., Knutsson, K. A., et al. (2024). Treatment of Acanthamoeba keratitis with high-dose PHMB monotherapy: a case series. *European Journal of Ophthalmology*. DOI: 10.1177/11206721241299470
43. Di Zazzo, A., De Gregorio, C., & Coassin, M. (2024). Novel effective medical therapy for Acanthamoeba keratitis. *Eye & Contact Lens*, 50(6), 279–281. DOI: 10.1097/ICL.0000000000001092

44. Büchele, M. L. C., Nunes, B. F., et al. (2023). Diagnosis and treatment of Acanthamoeba keratitis: A scoping review. *Contact Lens and Anterior Eye*, 46(4), 101844. DOI: 10.1016/j.clae.2023.101844
45. Shih, K. Y., Chang, Y. T., et al. (2024). Ouabain enhances PHMB effect on Acanthamoeba castellanii. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 25, 100550. DOI: 10.1016/j.ijpddr.2024.100550
46. Alli, A., Ortiz, J. F., et al. (2021). Miltefosine: A miracle drug for meningoencephalitis caused by free-living amoebas. *Cureus*, 13(3), e13698. DOI: 10.7759/cureus.13698
47. Naranjo, A., Martinez, J. D., et al. (2021). Systemic miltefosine as adjunct treatment of progressive Acanthamoeba keratitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 29(7–8), 1576–1584. DOI: 10.1080/09273948.2020.1758156
48. Thulasi, P., Saeed, H. N., et al. (2021). Oral miltefosine as salvage therapy for refractory Acanthamoeba keratitis. *American Journal of Ophthalmology*, 223, 75–82. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.09.048
49. Matoba, A., Weikert, M. P., & Kim, S. (2021). Corneal manifestations of miltefosine toxicity. *Ophthalmology*, 128(9), 1273. DOI: 10.1016/j.optha.2021.06.001
50. Chao, M., Thongseesuksai, T., et al. (2020). Investigation of the in vitro cysticidal activity of miltefosine. *Journal of Parasitic Diseases*, 44(2), 491–495. DOI: 10.1007/s12639-020-01204-w
51. Latifi, A., Esmaeili, F., et al. (2024). Chitosan nanoparticles improve the efficacy of miltefosine. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 18(3), e0011976. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011976
52. Musayeva, A., Riedl, J. C., et al. (2020). Topical voriconazole as supplemental treatment for Acanthamoeba keratitis. *Cornea*, 39(8), 986–990. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002315
53. Raghavan, A., Nair, A. V., et al. (2021). Voriconazole in successful management of Acanthamoeba–Cladosporium keratitis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 22, 101107. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101107
54. Huang, L., Suhler, E. B., et al. (2023). Acanthamoeba-associated retinitis successfully treated with intravitreal and systemic antimicrobials. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 32, 101902. DOI: 10.1016/j.ajoc.2023.101902
55. Aykur, M. (2023). Amoebicidal effect of fluconazole and verapamil against Acanthamoeba castellanii. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 12(2), 104–110. DOI: 10.46810/tdfd.1259142
56. Haston, J. C., & Cope, J. R. (2023). Amebic encephalitis and meningoencephalitis: an update on epidemiology, diagnostic methods, and treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 36(3), 186–191. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000923