



Влияние гена лейкоцидина Пантона – Валентайна *Staphylococcus aureus* на течение инфекционного процесса у пациентов ортопедического профиля

А.Д. Шахматова¹✉, О.С. Туфанова¹, Е.М. Гордина¹, А.Р. Касимова^{1,2}, В.В. Шабанова¹, С.А. Божкова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Автор ответственный за переписку: Александра Дмитриевна Шахматова, tridakhna@list.ru

Аннотация

Введение. *Staphylococcus aureus* является ведущим возбудителем инфекций костно-суставной системы. Лейкоцидин Пантона – Валентайна (*PVL*) рассматривается как один из ключевых факторов вирулентности, однако его роль в течение ортопедических инфекций изучена недостаточно.

Цель работы — оценить встречаемость гена *PVL* у штаммов *S. aureus*, его влияние на лабораторные маркеры воспаления и на течение инфекционного процесса у пациентов ортопедического профиля.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 130 штаммов *S. aureus*, выделенных от 100 пациентов. Методом ПЦР определяли наличие генов *lukS-PV* и *lukF-PV*. Оценивали лабораторные показатели (СРБ, СОЭ, лейкоциты, нейтрофилы, прокальцитонин) и отдаленные исходы лечения.

Результаты. Ген *PVL* выявлен у 15 % штаммов *S. aureus*. Не обнаружено статистически значимого влияния *PVL* на уровни рутинных маркеров воспаления. Ключевой находкой стало то, что повышенный риск неблагоприятного исхода связан с наличием гена *PVL*.

Обсуждение. Полученные данные вносят вклад в разрешение дискуссии о клинической значимости *PVL*. Отсутствие выраженных различий в системных маркерах воспаления при наличии значимого влияния на исход позволяет предположить, что негативный эффект *PVL* опосредован не глобальной активацией воспаления, измеряемого рутинными тестами, а другими механизмами. К ним относятся прямое цитотоксическое повреждение тканей, нарушение функций иммунных клеток и индукция специфических иммунологических каскадов. Выявленная ассоциация *PVL* с MRSA-фенотипом согласуется с общемировой эпидемиологической картиной, где данный токсин является маркером гипервирулентных внебольничных штаммов.

Заключение. Наличие гена *PVL* является значимым фактором риска неблагоприятного исхода ортопедической инфекции, что указывает на необходимость его детекции для стратификации риска и оптимизации тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, лейкоцидин Пантона – Валентайна, ортопедическая инфекция, факторы вирулентности, исход лечения

Для цитирования: Шахматова А.Д., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Касимова А.Р., Шабанова В.В., Божкова С.А. Влияние гена лейкоцидина Пантона – Валентайна *Staphylococcus aureus* на течение инфекционного процесса у пациентов ортопедического профиля. *Гений ортопедии*. 2025;31(6):764-772. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-6-764-772.



Effect of the Pantone – Valentine leukocidin gene *Staphylococcus aureus* on the course of the infectious process in orthopedic patients

A.D. Shakhmatova¹✉, O.S. Tufanova¹, E.M. Gordina¹, A.R. Kasimova^{1,2}, V.V. Shabanova¹, S.A. Bozhkova¹

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Alexandra D. Shakhmatova, tridakhna@list.ru

Abstract

Introduction *Staphylococcus aureus* is a leading pathogen causing osteoarticular infections. Pantone – Valentine leukocidin (*PVL*) is considered one of the key of virulence factors with its role being poorly explored in orthopedic infections.

The **objective** was to evaluate the occurrence of the *PVL* gene in *S. aureus* strains, the effect on laboratory markers of inflammation and on the course of the infectious process in orthopedic patients.

Material and methods A retrospective analysis of 130 *S. aureus* strains isolated from 100 patients was performed. The presence of the *lukS-PV* and *lukF-PV* genes was determined using PCR. Laboratory parameters (CRP, ESR, leukocytes, neutrophils, and procalcitonin) and long-term treatment outcomes were assessed.

Results *PVL* was detected in 15 % of strains *S. aureus*. No statistically significant effect of *PVL* on the levels of routine inflammatory markers was found. A key finding was that the presence of the *PVL* gene was associated with an increased risk of adverse outcome.

Discussion The findings can be associated with debates on the clinical significance of *PVL*. Despite a significant impact on outcome The absence of significant differences in systemic inflammatory markers suggests that the negative effect of *PVL* is rather mediated by other mechanisms than by global inflammation activation measured by routine tests. These include direct cytotoxic tissue damage, impaired immune cell function, and the emergence of specific immunological processes. The association identified between *PVL* and the MRSA phenotype is consistent with the global epidemiological picture, where this toxin is a marker of hypervirulent community-acquired strains.

Conclusion The presence of *PVL* is a significant risk factor for a poor outcome of orthopedic infection suggesting the need for its detection for risk stratification and optimization of patient management strategy. Conclusion The presence of *PVL* is a significant risk factor for an unfavorable outcome of orthopedic infection, which indicates the need for its detection for risk stratification and optimization of patient management tactics.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Pantone – Valentine leukocidin, orthopedic infection, virulence factors, treatment outcome

For citation: Shakhmatova AD, Tufanova OS, Gordina EM, Kasimova AR, Shabanova VV, Bozhkova SA. Effect of the Pantone – Valentine leukocidin gene *Staphylococcus aureus* on the course of the infectious process in orthopedic patients. *Genij Ortopedii*. 2025;31(6):764-772. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-6-764-772.

ВВЕДЕНИЕ

Staphylococcus aureus остается одним из наиболее значимых патогенов, вызывающих инфекции костно-суставной системы. По нашим данным, с 2011 г. по 2022 г. на протяжении 12 лет наблюдения на первом месте по частоте выделения оставался *S. aureus* (31,3 %) [1]. Аналогичные сведения представили А.В. Цискарашвили с соавт., показав, что в течение шести лет в структуре ведущих возбудителей перипротезной инфекции доля *S. aureus* составляла более 30 % [2]. *S. aureus* характеризуются способностью образовывать биопленки и наличием различных механизмов устойчивости к антибактериальным препаратам, что осложняет борьбу с инфекцией и требует длительного назначения препаратов или их комбинаций [3]. В ряде исследований продемонстрирована тропность стафилококков к клеткам костной ткани [4, 5], такое сродство обеспечивается наличием различных факторов вирулентности, позволяющих *S. aureus* адсорбироваться на поверхности костного матрикса и проникать внутрь клеток костной ткани.

Одним из значимых факторов вирулентности, реализующих патогенный потенциал *S. aureus*, является цитотоксин лейкоцидин Пантона – Валентайна (*PVL*). Этот двухкомпонентный белок вызывает лизис клеток крови, включая нейтрофилы, моноциты и макрофаги, что приводит к некрозу тканей и усиливает системный воспалительный ответ организма [6]. Компоненты *PVL* кодируют гены *lukS-PV* и *lukF-PV*, расположенные на мобильных генетических элементах, способствуя распространению этого гена среди штаммов бактерий [7].

Несмотря на имеющиеся данные, роль *PVL* в патогенезе ортопедических инфекций остается недостаточной. Инфекции других локализаций, обусловленные *S. aureus*, содержащие *PVL*, обычно протекают в более тяжелой форме, склонны к более частым рецидивам, сопровождаются риском повторного заражения и характеризуются образованием более крупных абсцессов [8, 9]. Учитывая, что токсин *PVL* опосредует свое действие через прямую цитотоксичность и модуляцию воспаления, можно предположить, что с его продукцией стафилококками будут ассоциированы не только изменения профиля лабораторных маркеров системного воспаления (таких как С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы и прокальцитонин), но и более частое развитие неблагоприятных клинических исходов [10].

Цель работы — оценить встречаемость гена *PVL* у штаммов *S. aureus*, его влияние на лабораторные маркеры воспаления и на течение инфекционного процесса у пациентов ортопедического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1 января 2023 г. по 31 декабря 2023 г. изолировано 104 штамма *S. aureus* от 75 пациентов с инфекцией костей конечностей и крупных суставов, прооперированных в отделениях Центра. Также в исследование включены 26 штаммов *S. aureus*, выделенные из крови 25 пациентов отделения гнойной остеологии за период 1 января 2012 г. по 31 декабря 2024 г.

Отбор пациентов в исследование проводили с использованием программы микробиологического мониторинга «Микроб–2» и ЛИС «Акросс–Инжениринг» на основании анализа результатов микробиологического исследования биоматериала, полученного от пациентов.

У всех пациентов ортопедическая инфекция была вызвана *S. aureus*. На основе медицинской документации после выписки сформирована база данных, в которую включены:

- антропометрические данные (возраст, пол);
- локализацию инфекционного процесса;
- результаты лабораторного исследования крови на момент поступления (количество лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ (скорость оседания эритроцитов), уровень СРБ (С-реактивного белка), ПКТ (прокальцитонина) у пациентов с бактериемией).

Пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия гена *PVL* у возбудителя инфекции: группа 1 ($n = 19$) — *PVL*-позитивные *S. aureus*, группа 2 ($n = 81$) — *PVL*-негативные *S. aureus*.

Далее отдельно проводили сравнение лабораторных маркеров воспалительного процесса у пациентов с бактериемией, вызванной *S. aureus*, и с раневой инфекцией без бактериемии. Для этого пациенты с бактериемией поделены на две подгруппы по наличию у *S. aureus* гена *PVL*: подгруппа 1 ($n = 7$) — пациенты с бактериемией, вызванной *PVL*-положительными штаммами, подгруппа 2 ($n = 18$) — пациенты с бактериемией, вызванной *PVL*-отрицательными штаммами.

Далее для 47 пациентов (47 %) оценен характер исхода. Для этого проводили телефонное анкетирование, в ходе которого пациентам задавали стандартные вопросы о том, были ли у них в течение двух лет после проведения индексной операции клинические или лабораторные признаки рецидива инфекционного процесса, проводились ли повторные saniрующие операции. В случае летального ис-

хода беседу проводили с родственниками пациента. Под благоприятным исходом (по критериями Делфи) понимали отсутствие клинико-лабораторных признаков рецидива инфекционного процесса и проведения санирующего хирургического вмешательства в течение двух лет с момента проведения индексной операции [11]. В результате пациенты были поделены на две подгруппы: группа А ($n = 29$) — с благоприятным исходом, и группа В ($n = 18$) — с неблагоприятным исходом.

Проводили сравнение половозрастных параметров и результатов лабораторного исследования (уровень лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ, СРБ, долю MR-штаммов среди *S. aureus*, долю пациентов с PVL-штаммами *S. aureus*) на момент поступления, а так же оценивали долю пациентов с бактериемией *S. aureus* у пациентов групп сравнения.

Лабораторные методы

Микробиологическое исследование биоматериала пациентов выполняли в соответствии с международными стандартами. До 2021 г. идентификацию бактерий проводили биохимическим методом на панелях Microtest (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия), с 2021 года — методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1. (Bruker Daltonics, Германия), Score $\geq 2,0$. Чувствительность культур бактерий к антибактериальным препаратам оценивали в соответствии с требованиями EUCAST (v.2-14).

Выделение нуклеиновых кислот (НК) осуществляли следующим образом: концентрацию *S. aureus*, необходимую для выделения НК, разбавляли дистиллированной водой до достижения мутности 1 мкФ (BioSan, Латвия). Затем отбирали 200 мкл суспензии и проводили дополнительный лизис бактериальной культуры в присутствии 20 мг/мл лизостафина (Sigma Aldrich, США) и 50 мг/мл лизоцима (Amresco, США) в трис-ЭДТА буфере в течение 60 минут при 37 °С. В соответствии с протоколом производителя Магно-Сорб (Амплисенс, Россия) выделяли нуклеиновые кислоты с использованием системы Auto-Pure S32 для автоматического выделения и очистки нуклеиновых кислот (Allsheng, Китай). Удаление РНК из образцов ДНК проводили при помощи фермента РНКазы А (Biolabmix, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию выделенных ДНК и РНК измеряли на спектрофотометре Implen NP80-Touch (Implen, Германия). Образец считался чистым при соотношении 260/280 — 1,8–2,0 и 260/230 ~ 2,0. Проведение ПЦР в реальном времени осуществляли в соответствии с протоколом производителя БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2X) (Биолабмикс, Россия) с использованием амплификатора CFX-96 (BioRad, США). Праймерами для обнаружения PVL были *luk-PV-f* (ATCATTAGGTA AAAATGTTGGACATGATCCA) и *luk-PV-r* (GCATCAAGTGTATTTGGATAGCAAAAAGC), которые амплифицируют фрагмент длиной 433 пары оснований, специфичный для генов *lukS/F-PV*, кодирующих двухкомпонентный белок PVL S/F, как описано J.A. McClure et al. [12]. Синтез олигонуклеотидов осуществлялся компанией «Евроген» (Россия). Температурные режимы ПЦР: начальная денатурация при 94 °С в течение 4 мин; 30 циклов амплификации (денатурация при 94 °С в течение 45 с, отжиг при 56 °С в течение 45 с и элонгация при 72 °С в течение 30 с); и финальная элонгация при 72 °С в течение 2 мин. Для визуализации 5 мкл ПЦР-ампликона наносили красителем в 1,2 % агарозный гель, содержащий бромистый этидий, после чего проводили электрофорез при напряжении 100 В в течение 1 ч и визуализировали с помощью системы гель-документации ChemiDoc MP Imaging System (BioRad, США).

Статистический анализ

Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц программы MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США), визуализацию структуры данных и их анализ проводили с помощью программы GraphPad Prism 9.0 (США) и IBM SPSS STATISTICS (версия 27). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для оценки риска в группах сравнения выполняли расчет отношения шансов (OR, 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), оценку связи проводили по критерию Крамера. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этические нормы

При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных с научной и образовательной целью, возможное присутствие обучающихся во время выполнения медицинских вмешательств и на использование сведений о пациенте, составляющих врачебную тайну, в образовательных и научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выделения PVL-положительных *S. aureus* из биоматериала пациентов с ортопедической инфекцией

В исследованной когорте ген *PVL* был детектирован у 15 % ($n = 19$) штаммов *S. aureus*. Стоит отметить, что большинство PVL-положительных изолятов характеризовались устойчивостью к цефокситину — 58 % ($n = 11$). Среди штаммов MSSA доля PVL-положительных культур составила 12 %, среди MRSA — 17 %.

Анализ связи наличия гена PVL с полом пациентов

Ген *PVL* определяли среди штаммов *S. aureus* без статистически значимых различий между группами мужчин и женщин ($\chi^2 = 0,455$; $p = 0,500$). PVL-положительные *S. aureus* были выделены от 11 из 51 пациента мужского пола (21,6 %), среди 49 женщин — у восьми (16,3 %) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение гена PVL в зависимости от пола пациентов

Группа	Мужчины ($n = 51$)		Женщины ($n = 49$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Группа 1	11	21,6	8	16,3	0,500
Группа 2	40	78,4	41	83,7	

Анализ связи наличия гена PVL с возрастом пациентов

Анализ проведен для 99 пациентов, один пациент с отсутствующими данными о возрасте был исключен. Статистически значимой разницы в среднем возрасте между группами 1 и 2 не выявлено ($t = ,03$; $p = 0,306$). Средний возраст в группе PVL⁺ составил ($58,2 \pm 12,7$) года ($Me = 58$), в группе PVL⁻ — ($54,6 \pm 15,3$) года ($Me = 54$) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение возраста пациентов в группах с наличием и отсутствием гена PVL

Группа	n	Средний возраст \pm SD	Медиана [Q1–Q3]	p
Группа 1	18	$58,2 \pm 12,7$	58 [49–66]	0,306
Группа 2	80	$54,6 \pm 15,3$	54 [41–64]	

Анализ локализации инфекции в зависимости от наличия гена Пантона-Валентайна

У пациентов с инфекцией, вызванной PVL⁺ штаммами, в половине случаев регистрировали поражение коленного сустава ($n = 9$), реже — тазобедренного. Напротив, в группе PVL⁻ преобладала тенденция к поражению тазобедренного сустава, — 45 % случаев ($n = 35$) (рис. 1). Распределение по локализациям у обеих групп показывает схожие тенденции с преобладанием поражения крупных суставов.

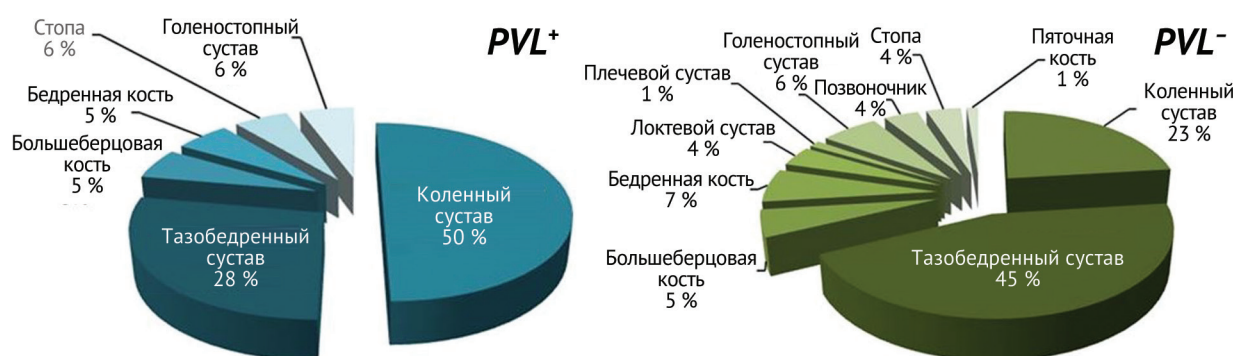


Рис. 1. Локализации инфекционного процесса в зависимости от наличия гена PVL

Сравнение результатов лабораторных анализов у пациентов PVL-положительными и PVL-отрицательными *S. aureus*

Сравнительный анализ маркеров воспалительного процесса не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами, несмотря на ожидаемое значительное снижение уровней лейкоцитов и нейтрофилов под потенциальным воздействием PVL, обладающим цитотоксическим действием. При этом выявлен тренд на более высокую медиану уровня СРБ у пациентов группы 1 по сравнению группой 2 (на 60 %), не имеющий статистической значимости (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение лабораторных показателей воспалительного процесса у пациентов *PVL*-положительными (группа 1) и *PVL*-отрицательными *S. aureus* (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 83)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [Q1–Q3]	9,7 [6,9–13,6]	8,6 [6,9–11]	0,587
Нейтрофилы (% от уровня лейкоцитов), Ме [Q1–Q3]	5,7 [4,5–8,7]	5,5 [3,8–8,9]	0,713
СРБ, мг/л, Ме [Q1–Q3]	67 [12,0–215,0]	42 [12,0–117,0]	0,358
СОЭ, мм/час, Ме [Q1–Q3]	46,0 [40,0–70,0]	48,0 [27,0–74,5]	0,649

Оценка влияния гена лейкоцидина Пантона – Валентайна на тяжесть системного воспаления по лабораторным показателям в группах пациентов с бактериемией

Для оценки влияния гена лейкоцидина Пантона – Валентайна на тяжесть системного воспаления пациенты с бактериемией, вызванной *S. aureus*, поделены на две подгруппы: подгруппа 1 (n = 7) – пациенты с бактериемией, вызванной *PVL*-положительными штаммами и подгруппа 2 (n = 18) – пациенты с бактериемией, вызванной *PVL*-отрицательными штаммами (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение лабораторных показателей системного воспаления у пациентов с *PVL*-положительной и *PVL*-отрицательной бактериемией *S. aureus*

Показатель	Подгруппа 1 (n = 7)	Подгруппа 2 (n = 18)	p
ПКТ, нг/мл, Ме [Q1–Q3]	0,9 [0,3–1,9]	0,7 [0,2–1,6]	0,622
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [Q1–Q3]	14,0 [9,9–17,0]	14,4 [8,9–17,6]	0,949
Нейтрофилы (% от уровня лейкоцитов), Ме [Q1–Q3]	8,7 [3,1–12,8]	10,3 [5,5–14,4]	0,467
СРБ, мг/л, Ме [Q1–Q3]	215,0 [179,5–290,0]	200,0 [145,5–310,0]	0,727
СОЭ, мм/час, Ме [Q1–Q3]	85,0 [43,0–85,0]	78,5 [29,5–84]	0,260

Несмотря на отсутствие статистической значимости, в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2 мы наблюдали устойчивую тенденцию к более высоким медианным значениям уровня прокальцитонина (на 28 %), СРБ (на 7,5 %), СОЭ (на 8 %). При этом медиана уровня лейкоцитов практически идентична, а уровень нейтрофилов выше у пациентов подгруппы 2. Отсутствие статистических различий в группах сравнения можно объяснить, в том числе, их небольшой численностью.

Оценка влияния гена лейкоцидина Пантона – Валентайна на исход комплексного лечения ортопедической инфекции

Сравнительный анализ лабораторных показателей системного воспаления не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$ во всех случаях). Количество лейкоцитов в группе 1 составило $7,7 \times 10^9$ /л [6,7–9,8], в группе 2 – $8,2 \times 10^9$ /л [6,6–9,7] ($p = 0,964$). Абсолютное число нейтрофилов было сопоставимым: $5,4 \times 10^9$ /л (группа 1: 4,5–7,1; группа 2: 3,7–7,1; $p = 0,587$).

Уровень СРБ в группе 1 достигал 25 мг/л [5,5–66,3], в группе 2 – 25 мг/л [6,3–54,5] ($p = 0,940$). Показатель СОЭ не продемонстрировал значимых различий: 45,5 мм/час [39,3–56,5] в группе 1 и 45 мм/час [24–71] в группе 2 ($p = 0,958$).

Оценка влияния гена лейкоцидина Пантона – Валентайна на тяжесть системного воспаления по лабораторным показателям в группах пациентов с раневой инфекцией без бактериемии

Проведена оценка влияния различных факторов у пациентов с известным характером исхода (n = 47) (табл. 5), пациенты поделены на две группы: группа А – благоприятный исход (n = 62 %), группа В – неблагоприятный исход (n = 38 %).

Таблица 5

Сравнение лабораторных показателей в исследуемых группах А и В

Показатель	Группа А (n = 29)	Группа В (n = 18)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [IQR]	8,5 [6,7–12,4]	9,7 [7,0–13,5]	0,450
Нейтрофилы (% от уровня лейкоцитов), Ме [IQR]	5,6 [4,5–8,1]	5,7 [4,2–10,5]	0,609
СОЭ, мм/час, Ме [IQR]	52 [39,3–70,0]	45 [27,0–76,0]	0,740
СРБ, мг/л, Ме [IQR]	42,0 [17,0–82,0]	55,0 [16,0–219,0]	0,279
Доля пациентов с <i>PVL</i> штаммами <i>S. aureus</i> , n (%)	7 (24,1)	10 (55,6)	0,029*

При сравнении различных параметров результатов лабораторного исследования на момент поступления мы не получили статистически значимых различий в исследуемых группах. Однако важной находкой является то, что наличие гена лейкоцидина Пантона – Валентайна у штаммов *S. aureus* в 4 раза

увеличивало риск неблагоприятного исхода ($p = 0,029$, 95 % ДИ: 1,114–13,851, V Крамера 0,318, связь средней силы). Среди пациентов группы 1 доля пациентов с бактериемией была статистически значимо ниже, чем среди пациентов группы 2: 10,7 против 38,9 % ($p = 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время роль гена *PVL* как фактора вирулентности остается дискуссионной. Ряд исследований связывают его наличие с развитием тяжелых некротизирующих инфекций кожи и мягких тканей, а также некротизирующей пневмонии [13, 14, 15]. В то же время другие работы не выявили значимой ассоциации между носительством гена *PVL* и тяжестью системного воспалительного ответа или летальностью [16]. Проведенное нами исследование определило, что наличие гена *PVL* у *S. aureus* является значимым фактором риска развития неблагоприятного клинического исхода, увеличивая его шансы почти в четыре раза ($OR = 3,93$, 95 % ДИ: 1,11–13,85, $p = 0,029$). Этот вывод является центральным обнаружением нашего исследования и согласуется с фундаментальными представлениями о *PVL* как о мощном цитотоксине, повреждающем мембраны нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток, что потенциально может приводить к более тяжелому течению инфекции и нарушению работы врожденного иммунитета [17, 18, 19].

Полученные нами данные, согласно которым 57,9 % ($n = 11$) всех *PVL*-положительных штаммов были представлены метициллин-резистентными изолятами (MRSA), полностью согласуются с общемировой эпидемиологической картиной и могут быть объяснены современными эволюционными концепциями [20]. Несмотря на то, что в общей структуре нашей когорты доля MRSA-изолятов была ожидаемо ниже, чем доля MSSA, ген *PVL* был ассоциирован преимущественно с MRSA-фенотипом. Это наблюдение не является случайным и отражает процесс клональной селекции и успешного распространения специфических штаммов [21].

Ключевым объяснением служит то, что ген *PVL* является маркером так называемых «внебольничных» штаммов MRSA (Community-associated MRSA) [22, 23]. Эти клоны, так называемые биоварианты, в отличие от «госпитальных» (Hospital-associated MRSA) приобрели эволюционные преимущества для распространения в условиях сообщества при отсутствии выраженного давления антибиотиков. Таким преимуществом стала гвирулентность, обеспечиваемая, в том числе, лейкоцидином Пантона – Валентайна.

Интересной и несколько противоречивой находкой стало отсутствие статистически значимого влияния гена *PVL* на уровни отдельных лабораторных маркеров системного воспаления (СРБ, СОЭ, лейкоциты, нейтрофилы, прокальцитонин) при их изолированном рассмотрении. Несмотря на четкие тенденции к повышению медианных значений в группе *PVL*⁺ по всем параметрам, различия не достигли уровня значимости, что, вероятно, связано с ограниченным объемом выборки и высокой вариабельностью показателей. Однако данный результат не опровергает основного вывода, а указывает на то, что негативное влияние гена *PVL* на исход, вероятно, опосредовано не столько глобальной активацией системного воспаления, измеряемой рутинными методами, сколько другими механизмами, к которым можно отнести:

- прямое цитотоксическое повреждение тканей и органов-мишеней [10, 24],
- нарушение функций нейтрофилов (хемотаксиса, фагоцитоза, образования NETs) даже без их количественного изменения [25, 26];
- индукцию специфических не измеряемых в рутине противовоспалительных каскадов [27, 28].

Это предположение согласуется с работой Y. Motomura et al. [29], которые показали, что *PVL*-ассоциированная некротизирующая пневмония характеризуется тяжелейшим течением с выраженным повреждением легких при лишь умеренном повышении системных маркеров воспаления.

Наши данные вносят вклад в разрешение существующей дискуссии о клинической значимости *PVL*. С одной стороны, наш вывод о значимой ассоциации с исходом согласуется с рядом исследований, связывающих *PVL* с тяжелыми некротизирующими инфекциями кожи, мягких тканей и пневмониями [13, 14]. С другой стороны, наши данные о вариабельности воспалительного ответа перекликаются с работами, в которых не было найдено прямой корреляции между *PVL* и уровнем лабораторных маркеров или летальностью [15]. Это противоречие может объясняться гетерогенностью изучаемых популяций (тип инфекции, коморбидный фон), различиями в дизайне исследований и преобладающим влиянием иных факторов вирулентности (например, α -токсина), которые могут маскировать или модулировать эффект *PVL* [30].

Основным ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что могло привести к недостижению статистической значимости в анализе отдельных лабораторных параметров (ошибка II рода) и к широким доверительным интервалам в оценке риска. Кроме того, ретроспектив-

ный дизайн исследования не позволяет полностью исключить влияние неучтенных смешивающих факторов. Для подтверждения полученных результатов необходимы проспективные исследования на более крупных когортах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие гена *PVL* у штаммов *Staphylococcus aureus* является отягощающим фактором риска развития неблагоприятных клинических исходов при ортопедических инфекциях. Этот факт подтверждает роль *PVL* как важного вирулентного фактора, способствующего более тяжелому течению заболевания и ухудшению прогноза у пациентов.

Несмотря на значимость *PVL* в определении риска, его влияние на исход инфекции не всегда сопровождается статистически значимыми изменениями в уровнях рутинных лабораторных маркеров системного воспаления, таких как СРБ, СОЭ, лейкоциты или прокальцитонин. Это свидетельствует о том, что патогенетические механизмы, лежащие в основе влияния *PVL* на клинический исход, могут опосредоваться не только глобальной активацией воспалительных процессов, измеряемых стандартными маркерами, а также другими путями.

Определение статуса наличия *PVL* у клинических изолятов *S. aureus* представляет собой перспективный инструмент для стратификации риска и оптимизации клинического менеджмента. Такой подход может способствовать более точному прогнозированию течения заболевания и принятию обоснованных решений о тактике лечения.

В дальнейшем особое значение приобретает исследование влияния *PVL* на специфические иммунологические профили пациентов и его взаимодействия с другими факторами вирулентности бактерий. Изучение этих аспектов позволит лучше понять патогенетические механизмы, лежащие в основе тяжелых инфекционных исходов, и разработать новые стратегии профилактики и терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Источник финансирования не заявлен.

Информированное согласие. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и использование обезличенных сведений о пациенте в образовательных и научных целях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Касимова АР, Туфанова ОС, Гордина ЕМ, и др. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(1):66-75. doi: 10.17816/2311-2905-16720.
2. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности. *Гений ортопедии*. 2022;28(2):179-188. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188.
3. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А. и др. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):54-64. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64.
4. Senneville E, Brière M, Neut C, et al. First report of the predominance of clonal complex 398 *Staphylococcus aureus* strains in osteomyelitis complicating diabetic foot ulcers: a national French study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):O274-O277. doi: 10.1111/1469-0691.12375.
5. Dunyach-Remy C, Courtais-Coulon C, DeMattei C, et al. Link between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infected diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab*. 2017;43(2):167-171. doi: 10.1016/j.diabet.2016.09.003.
6. Chen H, Zhang J, He Y, et al. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)*. 2022;14(7):464. doi: 10.3390/toxins14070464.
7. Malachowa N, DeLeo FR. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(18):3057-3071. doi: 10.1007/s00018-010-0389-4.
8. Linz MS, Mattappallil A, Finkel D, Parker D. Clinical Impact of *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):557. doi: 10.3390/antibiotics12030557.
9. Hofstee MI, Siverino C, Saito M, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine Leukocidin worsens acute implant-associated osteomyelitis in humanized BRGSF mice. *JBMR Plus*. 2024 4;8(2):ziad005. doi: 10.1093/jbmrpl/ziad005.
10. Qu MD, Kausar H, Smith S, et al. Epidemiological and clinical features of Panton-Valentine Leukocidin positive *Staphylococcus aureus* bacteremia: A case-control study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265476. doi: 10.1371/journal.pone.0265476.
11. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(7):2374-2382. doi: 10.1007/s11999-013-2866-1.
12. McClure JA, Conly JM, Lau V, et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Panton-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from -resistant staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):1141-1144. doi: 10.1128/JCM.44.3.1141-1144.2006.
13. Vlaeminck J, Raafat D, Surmann K, et al. Exploring Virulence Factors and Alternative Therapies against *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Toxins (Basel)*. 2020;12(11):721. doi: 10.3390/toxins12110721.
14. Urish KL, Cassat JE. *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. *Infect Immun*. 2020;88(7):e00932-19. doi: 10.1128/IAI.00932-19.
15. Costa CA, Inácio H, Trevas S, Simas Â. Panton-Valentine Leukocidin in Necrotizing Pneumonia: A Case Report. *Cureus*. 2025;17(2):e78774. doi: 10.7759/cureus.78774.
16. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, et al. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):362-386. doi: 10.1128/CMR.05022-11.

17. Kailasan S, Kant R, Noonan-Shueh M, et al. Antigenic landscapes on *Staphylococcus aureus* pore-forming toxins reveal insights into specificity and cross-neutralization. *MAbs*. 2022;14(1):2083467. doi: 10.1080/19420862.2022.2083467.
18. Touaitia R, Mairi A, Ibrahim NA, et al. *Staphylococcus aureus*: A Review of the Pathogenesis and Virulence Mechanisms. *Antibiotics*. 2025;14(5):470. doi: 10.3390/antibiotics14050470.
19. Harada S, Kawada H, Maehana S, et al. Panton-Valentine Leukocidin Induces Cytokine Release and Cytotoxicity Mediated by the C5a Receptor on Rabbit Alveolar Macrophages. *Jpn J Infect Dis*. 2021;74(4):352-358. doi: 10.7883/yoken.IJID.2020.657.
20. Jiang J-H, Cameron DR, Nethercott C, et al. Virulence attributes of successful methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(4):e0014822. doi: 10.1128/cmr.00148-22.
21. Mohamadou M, Essama SR, Ngonde Essome MC, et al. High prevalence of Panton-Valentine leukocidin positive, multidrug resistant, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains circulating among clinical setups in Adamawa and Far North regions of Cameroon. *PLoS One*. 2022;17(7):e0265118. doi: 10.1371/journal.pone.0265118.
22. Shohayeb M, El-Banna T, Elsayy LE, El-Bouseary MM. Panton-Valentine Leukocidin (PVL) genes may not be a reliable marker for community-acquired MRSA in the Dakahlia Governorate, Egypt. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):315. doi: 10.1186/s12866-023-03065-8.
23. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, et al. Severity and intractability of skin infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Cutan Immunol Allergy*. 2023;6(3):94-97. doi: 10.1002/cia2.12294.
24. Grebe T, Sarkari MT, Cherkaoui A, Schaumburg F. Exploration of compounds to inhibit the Panton-Valentine leukocidin of *Staphylococcus aureus*. *Med Microbiol Immunol*. 2024;213(1):19. doi: 10.1007/s00430-024-00803-1.
25. Monteith AJ, Miller JM, Maxwell CN, et al. Neutrophil extracellular traps enhance macrophage killing of bacterial pathogens. *Sci Adv*. 2021;7(37):eabj2101. doi: 10.1126/sciadv.abj2101.
26. Jhelum H, Čerina D, Harbort CJ, et al. Panton-Valentine leukocidin-induced neutrophil extracellular traps lack antimicrobial activity and are readily induced in patients with recurrent PVL + *Staphylococcus aureus* infections. *J Leukoc Biol*. 2024;115(2):222-234. doi: 10.1093/jleuko/qiad137.
27. Chung EJ, Luo CH, Thio CL, Chang YJ. Immunomodulatory Role of *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis. *Pathogens*. 2022;11(4):422. doi: 10.3390/pathogens11040422.
28. Rasquel-Oliveira FS, Ribeiro JM, Martelossi-Cebinelli G, et al. *Staphylococcus aureus* in Inflammation and Pain: Update on Pathologic Mechanisms. *Pathogens*. 2025;14(2):185. <https://doi.org/10.3390/pathogens14020185>.
29. Motomura Y, Miyazaki M, Kamada M, et al. Genotypic Shift and Diversification of MRSA Blood Stream Isolates in a University Hospital Setting: Evidence from a 12-Year Observational Study. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(7):670. doi: 10.3390/antibiotics13070670.
30. Olaniyi RO, Pancotto L, Grimaldi L, Bagnoli F. Deciphering the Pathological Role of Staphylococcal α -Toxin and Panton-Valentine Leukocidin Using a Novel Ex Vivo Human Skin Model. *Front Immunol*. 2018;9:951. doi: 10.3389/fimmu.2018.00951.
31. Bennett MR, Thomsen IP. Epidemiological and Clinical Evidence for the Role of Toxins in *S. aureus* Human Disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(6):408. doi: 10.3390/toxins12060408.

Статья поступила 10.09.2025; одобрена после рецензирования 12.09.2025; принята к публикации 14.10.2025.

The article was submitted 10.09.2025; approved after reviewing 12.09.2025; accepted for publication 14.10.2025.

Информация об авторах:

Александра Дмитриевна Шахматова — биолог, младший научный сотрудник, tridakhna@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4879-4359>;

Ольга Сергеевна Туфанова — врач-клинический фармаколог, katieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>;

Екатерина Михайловна Гордина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, emgordina@win.rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2326-7413>;

Алина Рашидовна Касимова — кандидат медицинских наук, врач-клинический фармаколог, доцент, kasi-alina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>;

Валентина Владимировна Шабанова — врач-бактериолог, vvshabanova@win.rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5009-3143>;

Светлана Анатольевна Божкова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением, clinpharm-rniito@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>.

Information about the authors:

Aleksandra D. Shakhmatova — biologist, junior researcher, tridakhna@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4879-4359>;

Olga S. Tufanova — clinical pharmacologist, junior researcher, katieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>;

Ekaterina M. Gordina — Candidate of Medical Sciences, senior researcher, emgordina@win.rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2326-7413>;

Alina R. Kasimova — Candidate of Medical Sciences, clinical pharmacologist, Associate Professor, kasi-alina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>;

Valentina V. Shabanova — bacteriologist, vvshabanova@win.rniito.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5009-3143>;

Svetlana A. Bozhkova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department, clinpharm-rniito@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>.

Вклад авторов:

Шахматова А.Д., Туфанова О.С., Гордина Е.М. — сбор, анализ или интерпретация данных, существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

Касимова А.Р. — сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

Шабанова В.В. — сбор, анализ и интерпретация данных.

Божкова С.А. — существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи.