

## ИЗМЕНЕНИЯ НАПРЯЖЕННОСТИ ИММУНИТЕТА К КОКЛЮШУ ПО СРОКАМ ИММУНИЗАЦИИ

*И. В. Демурчева, С. М. Безроднова, В. А. Батуринов, О. О. Кравченко*  
ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, Ставрополь, Россия

### CHANGES IN TENSION OF IMMUNITY TO PERTUSSIS BY TIME OF IMMUNIZATION

*I. V. Demurcheva, S. M. Bezrodnova, V. A. Baturin, O. O. Kravchenko*  
Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

**Для цитирования:** Демурчева И. В., Безроднова С. М., Батуринов В. А., Кравченко О. О. Изменения напряженности иммунитета к коклюшу по срокам иммунизации. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (1): 51–56. <https://doi.org/10.15275/ssmj1901051>. EDN: EGNRYI

**Аннотация.** Цель: выявить особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу, состояние иммунологической реактивности у детей Ставропольского края. *Материал и методы.* Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 242 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Проводилось серологическое обследование детей в разные сроки после ревакцинации, а также анализ параметров иммунной системы у детей данной возрастной группы. *Результаты.* Исследование уровня напряженности иммунитета у детей раннего и школьного возрастов показало, что низкий уровень противокклюшных антител выявлен у 55% детей уже через 2–3 года после иммунизации, то есть эти дети находятся в группе риска по заболеваемости коклюшем, при этом защитные титры противокклюшных антител выявлены только у 34%, а высокие титры у 11% детей. *Заключение.* У привитых в анамнезе детей Ставропольского края через 3 года после первичного комплекса прививок происходит утрата специфических антител.

**Ключевые слова:** иммунитет, вакцинация, коклюш, серомониторинг

**For citation:** Demurcheva IV, Bezrodnova SM, Baturin VA, Kravchenko OO. Changes in tension of immunity to pertussis by time of immunization. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (1): 51–56. <https://doi.org/10.15275/ssmj1901051>. EDN: EGNRYI

**Abstract.** *Objective:* to identify the features of post-vaccination immunity to whooping cough, the state of immunological reactivity in children of the Stavropol Territory. *Material and methods.* A comprehensive clinical and laboratory examination of 242 children aged 1 to 17 years was carried out. Serological examination of children was carried out at different times after revaccination, as well as an analysis of the parameters of the immune system in children of this age group. *Results.* A study of the level of immunity tension in children of early and school age showed that a low level of anti-pertussis antibodies was detected in 55% of children already 2–3 years after immunization, meaning that these children were at risk of pertussis, while protective titers of anti-pertussis antibodies were detected only in 34%, and high titers 11% of children. *Conclusion.* Children vaccinated in anamnesis in Stavropol Territory lose specific antibodies 3 years after the initial vaccination complex.

**Keywords:** immunity, vaccination, pertussis, serologic monitoring

**Введение.** Для коклюша характерна осенне-зимняя сезонность с максимальной заболеваемостью в ноябре — декабре [1–3]. В Российской Федерации, по официальным отчетам, привитость детей первых двух лет жизни превышает 96% [2, 3]. Вакцинация против коклюша проводится цельно- и бесклеточными вакцинами (для детей групп риска, в частности для детей с патологией нервной системы) [3].

При коклюшной инфекции эпидемический процесс в первую очередь поддерживается заболеваемостью

вакцинированных пациентов [4, 5]. В опубликованных недавно докладах об ухудшении эпидемиологической обстановки по коклюшу в ряде стран указывалось, что возможной причиной этого может являться слишком быстрое угасание прививочного иммунитета после аАКДС (вакцины коклюшно-дифтерийно-столбнячной адсорбированной). Окончательная модель регрессии уровня напряженности иммунитета показала, что каждый год, начиная с последней дозы АКДС, риск заболеть коклюшем у отдельно взятого человека увеличивается на 33%, без значимых различий между трех- и пятидозовой схемами [6].

**Цель** — выявить особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу, состояние иммунологической реактивности у детей Ставропольского края.

**Ответственный автор** — Ирина Владимировна Демурчева  
**Corresponding author** — Irina V. Demurcheva  
Тел.: +7 (962) 4453893  
E-mail: irabalayan@mail.ru

**Материал и методы.** Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 242 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Проводилось иммунологическое обследование детей, определяли титр паракоклюша 1/К; лейкоциты, абсолютные величины; лимфоциты, %; лимфоциты, абсолютные величины; Т-лимфоциты (CD3), %; Т-лимфоциты (CD3), абсолютные величины; Т-супрессоры (CD8), %; Т-супрессоры (CD8), абсолютные величины; Т-хелперы (CD4), %; Т-хелперы (CD4), абсолютные величины; CD4/CD8; ЕК-клетки (CD16), %; В-лимфоциты (CD22), %; В-лимфоциты (CD22) абсолютные величины; CD3/CD22; CD95 (Fas-апоптоз); HLA-DR; МСМ, серологическое — РА, а также общий анализ крови. Все обследуемые дети были разделены на три группы: 1-ю группу составили 100 детей — от 1 года до 4 лет (41,3%), во 2-ю группу вошли 93 ребенка — от 5 лет до 9 лет (38,4%), 3-ю группу составили 49 детей — старше 10 лет (20,3%). Данное распределение детей по возрастам, было обусловлено вакцинальным статусом каждого ребенка.

При обработке данных проводилась их систематизация путем определения и описания основных

статистических показателей:  $M$  (среднее арифметическое) и  $m$  (стандартная ошибка среднего). Нормальность распределения величин определяли с учетом критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Значимость различий подтверждали критерием Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Обработка цифровых данных произведена с помощью пакета статистических программ Statistica версии 12.0.

**Результаты.** При серологическом обследовании детей в разные сроки после ревакцинации, низкий уровень противокклюшных антител выявлен уже через 1–3 года после иммунизации у 55% детей, то есть эти дети находятся в группе риска по заболеваемости коклюшем. При этом защитные титры обнаружены только у 34%, а высокие титры у 11% детей. Стоит отметить также, что через 4–6 лет после иммунизации — низкие титры выявлены у 72,5% обследованных детей, защитные у 22,5%, высокие у 5% детей (табл. 1).

Анализ параметров иммунной системы у этих детей выявил следующие результаты (табл. 2).

Таблица 1

Показатели поствакцинального иммунитета к коклюшу среди детского населения Ставропольского края

Сроки после ревакцинации	Всего обследовано	Уровни антител		
		низкие титры 1:10–1:80	защитные титры 1:160–1:320	высокие титры от 1:640 и выше
1–3 года	100	55	34	11
4–6 лет	142	103	32	7
Всего	242	158	66	18

Таблица 2

Показатели иммунной системы у детей

Показатели	Низкие титры 1:10–1:80		Защитные титры 1:160– 1:320		Высокие титры от 1:640 и выше	
	$M$	$m$	$M$	$m$	$M$	$m$
Титр коклюша 1/К	71,2	10,6	77,3	17,3	108,1	41,1
Возраст	6,5	0,3	4,7	0,3	6,3	1,2
Иммуноглобулины (Ig), мг/мл						
А	2,1	0,1	1,7	0,1	2,3	0,4
М	2,6	0,08	2,5	0,1	2,8	0,2
G	20,8	0,6	17,5	0,9	19,6	1,4
Лимфоциты, абс. величины %	3,0	0,1	3,4	0,1	3,6	0,4
CD3, абс. величины %	39,8	0,7	41,5	1,2	41,8	2,4
CD8, абс. величины %	1,6	0,1	1,9	0,1	2,0	0,2
CD8, абс. величины %	51,7	0,7	56,8	0,7	53,6	2,1
CD4, абс. величины %	0,6	0,02	0,7	0,03	0,8	0,1
CD4, абс. величины %	20,4	0,3	22,1	0,4	21,2	0,6
CD4, абс. величины %	0,9	0,03	1,0	0,05	1,1	0,1
CD4, абс. величины %	29,6	0,2	30,1	0,3	31,0	0,7
CD4/CD8	1,4	0,03	1,3	0,03	1,5	0,04
ЕК-клетки, %	27,7	0,3	28,0	0,2	28,5	0,3
CD22, абс. величины	0,5	0,02	0,5	0,03	0,7	0,1

Окончание табл. 2

Показатели	Низкие титры 1:10–1:80		Защитные титры 1:160– 1:320		Высокие титры от 1:640 и выше	
	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>
CD22, %	17,8	0,3	15,5	0,6	19,6	1,2
CD3/CD22	3,3	0,2	4,5	0,5	3,0	0,3
Лейкоциты, абс. величины	7,6	0,2	8,2	0,3	8,4	0,6
CD95 (Fas-апоптоз)	28,9	0,2	29,0	0,2	29,3	0,7
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	27,5	3,6	10,5	4,7	31,1	12,8
HLA-DR	18,6	0,2	18,6	0,3	20,4	0,8
MCM	4,0	0,2	3,6	0,2	4,5	0,8
RBC, ×10 <sup>12</sup> /л	4,7	0,03	4,6	0,05	4,6	0,1
MCV, фл	77,9	0,6	76,8	1,3	79,0	1,1
RDW, %	14,4	0,06	14,5	0,1	14,2	0,1
HCT, %	36,6	0,2	36,2	0,4	36,2	0,6
PLT, ×10 <sup>9</sup> /л	286,5	5,8	305,9	9,3	303,3	16,8
MPV, фл	7,2	0,05	7,1	0,06	7,1	0,1
WBC, ×10 <sup>9</sup> /л	7,6	0,2	8,4	0,3	8,4	0,6
HGB, г/л	134,5	0,9	132,7	1,3	133,4	2,1
MCH, пг	28,7	0,2	28,3	0,4	29,0	0,4
MCHC, г/л	367,5	0,7	367,6	1,00	368,8	2,1
LYM, абс. величины	3,3	0,1	3,7	0,2	4,0	0,5
GRAN, абс. величины %	3,7	0,1	4,1	0,2	3,6	0,3
	48,7	0,8	48,3	1,2	44,4	2,6
MID, ×10 <sup>9</sup> /л %	0,6	0,01	0,7	0,03	0,7	0,05
	7,4	0,09	7,5	0,2	7,5	0,3
Эозинофилы, %	1,9	0,2	1,8	0,2	1,7	0,4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,0	0,1	1,6	0,2	1,8	0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	49,4	0,7	48,5	1,12	47,3	2,50
Моноциты, %	6,5	0,1	6,3	0,2	7,1	0,6
СОЭ, мм/ч	6,9	0,4	7,3	0,6	7,2	0,8

В группе детей с низкими титрами антител максимальными оказались количество IgG, эритроцитов, гематокрит, средний объем тромбоцитов, уровень гемоглобина, процент гранулоцитов, эозинофилов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов. Дети, имеющие защитные титры, характеризовались наибольшими значениями относительного содержания CD3, CD8, CD3/CD22, ширины распределения эритроцитов, количества тромбоцитов, лейкоцитов, гранулоцитов, СОЭ, абсолютного и относительного содержания MID. У детей с высокими титрами

максимальными значениями были титры коклюша, абсолютное содержание лейкоцитов, лимфоцитов, CD3, CD8, CD4, CD22, MID, относительное содержание лимфоцитов, CD4, ЕК-клеток, CD22, MID, моноцитов, CD4/CD8, IgA, IgM, ЦИК, CD95, HLA-DR, MCM, средний объем эритроцитов, среднее содержанием гемоглобина, среднее количество гемоглобина в эритроците.

Из табл. 3 видно, что статистически значимые различия между детьми с низкими и защитными титрами антител выявлены для следующих параметров:

Таблица 3

## Значимость различий между показателями иммунной системы у детей

Показатели	<i>P</i> <sub>1</sub>	<i>P</i> <sub>2</sub>	<i>P</i> <sub>3</sub>
Титр коклюша 1/К	0,304	0,870	0,690
Ig, мг/мл			
А	2,085	0,675	1,532
М	0,552	0,759	1,012
G	2,977	0,755	1,303

Показатели	$P_1$	$P_2$	$P_3$
Лимфоциты, абс. величины %	1,271	0,803	0,103
	2,060	1,290	0,305
CD3, абс. величины %	5,166	0,831	1,486
	3,156	1,509	0,068
CD8, абс. величины %	3,797	1,154	1,302
	2,967	1,507	0,153
CD4, абс. величины %	1,334	1,814	1,090
	2,190	1,652	0,603
CD4/CD8	2,430	0,778	2,646
ЕК-клетки, %	0,991	1,806	1,271
CD22, абс. величины %	0,029	1,818	1,725
	3,645	1,405	3,134
CD3/CD22	2,246	0,954	2,692
Лейкоциты, абс. величины	1,720	1,278	0,302
CD95 (Fas-апоптоз)	0,208	0,503	0,406
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	2,873	0,269	1,505
HLA-DR	0,181	2,118	2,109
MCM	1,298	0,714	1,155
RBC, $\times 10^{12}/л$	0,714	1,038	0,518
MCV, фл	0,806	0,848	1,288
RDW, %	1,049	1,610	2,190
HCT, %	1,037	0,632	0,066
PLT, $\times 10^9/л$	1,768	0,946	0,135
MPV, фл	1,633	0,579	0,314
WBC, $\times 10^9/л$	2,542	1,278	0,030
HGB, г/л	1,164	0,469	0,285
MCH, пг	0,912	0,782	1,311
MCHC, г/л	0,105	0,589	0,506
LYM, абс. величины	1,720	1,455	0,647
GRAN, абс. величины %	2,063	0,191	1,488
	0,293	1,605	1,373
MID, $\times 10^9/л$ %	2,471	1,496	0,000
	0,514	0,414	0,120
Эозинофилы, %	0,226	0,480	0,290
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,192	0,665	0,634
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0,650	0,825	0,469
Моноциты, %	0,636	0,951	1,153
СОЭ, мм/ч	0,563	0,368	0,092

Примечание:  $P_1$  — значимость различий между детьми с низкими и защитными титрами антител;  $P_2$  — значимость различий между детьми с низкими и высокими титрами антител;  $P_3$  — значимость различий между детьми с защитными и высокими титрами антител.

абсолютное содержание лимфоцитов, CD3, CD8, относительное содержание CD3, CD8, CD22, CD4/CD8, CD3/CD22, IgA, IgG, ЦИК, количество лейкоцитов и между детьми с низкими и высокими титрами антител статистически достоверные различия отмечены для абсолютного содержания Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD22), CD4/CD8, HLA-DR и MID. Статистически значимые различия между параметрами иммунной системы у детей с защитными

и высокими титрами отмечены для CD4/CD8, относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов, CD3/CD22, HLA-DR и ширины распределения эритроцитов.

**Обсуждение.** Длительность и напряженность поствакцинального противокклюшного иммунитета у детей декретируемых возрастов зависит не только от уровня охвата их профилактическими прививками, а также от неукоснительного соблюдения календаря

профилактических прививок. Особенностью современного течения коклюша является все более возрастающая регистрация заболевания у «привитых в анамнезе» против коклюша; дети могут заболеть вследствие недостаточной выработки иммунитета или снижения групп — иммунитета у «привитых в анамнезе» детей и у детей с нарушенным графиком прививок (дефекты иммунизации — большие интервалы между прививками, незавершенная схема иммунизации).

Анализ карт эпидемиологического обследования в очагах коклюша в ряде городов России показал, что в 45,8% случаев источниками возбудителя инфекции для детей до года явились братья и сестры в возрасте от 6 до 15 лет (медиана возраста 9 лет), в 18,2% — родители. Аналогичные данные были получены в зарубежных исследованиях (Канаде, Франции, Германии и Соединенных Штатах Америки), где в 76–83% случаев источником *Bordetella pertussis* для детей грудного возраста становились члены семьи [8, 9].

Активизация эпидемического процесса коклюша в современных условиях, высокая заболеваемость детей до года, активное вовлечение в эпидемический процесс привитых детей старше 6 лет (основной источник возбудителя инфекции для детей до года), высокая доля детей до года, не получивших законченную вакцинацию против коклюша, высокая восприимчивость взрослого населения, включая беременных, являются основанием для изменения стратегии и тактики иммунизации против коклюша в Российской Федерации.

В свете изложенного можно предположить, что неблагоприятная эпидемическая ситуация по коклюшу, складывающаяся в настоящее время, — результат активной циркуляции возбудителя среди подростков и взрослых, которые и являются основным резервуаром *B. pertussis*. В этих условиях контроль коклюшной инфекции может быть достигнут коррекцией популяционного противокклюшного иммунитета за счет внедрения ревакцинирующих прививок в 6–7 лет, 14 лет и взрослых с 18 лет каждые 10 лет одновременно с дифтерийным и столбнячным анатоксином [10].

Данные программы иммунизации уже реализуются в Австралии, Канаде, Франции, Германии и США. Так, в Канаде в 1990-х гг. наблюдался рост заболеваемости среди подростков и взрослых вследствие низкого уровня популяционного иммунитета. По данным официальной статистики, именно подростки являлись основным источником заражения *B. pertussis* для детей до года. В 2003 г. Национальный консультативный комитет по иммунизации (NACI) рекомендовал однократную вакцинацию подростков и взрослых комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша, содержащей ацеллюлярный компонент, вследствие чего заболеваемость коклюшем снизилась в возрастной группе от 15–19 лет с 18,7 (2003 г.) до 1,7 на 100 тыс. населения (2011 г.) [11]. Ретроспективный анализ заболеваемости коклюшем в США показал, что введение бустер-иммунизации подростков привело к значительному снижению числа случаев коклюша в возрасте 11–18 лет [12]. В Западной Австралии, где ацеллюлярную вакцину вводили всем учащимся старших классов во время эпидемии 2008–2009 гг., наблюдалось снижение заболеваемости коклюшем, как среди подростков, так и среди детей в возрасте до 6 мес. [13].

Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения, решение о внедрении бустерной вакцинации подростков и взрослых должно приниматься с учетом эпидемической ситуации, влияния подростков и взрослых как потенциальных источников инфекции на заболеваемость детей до года и данных фармакоэкономики [7].

Обсуждая в целом представленные результаты, следует подчеркнуть, что настоящее исследование подтвердило актуальность введения второй ревакцинации против коклюша в Календарь профилактических прививок. Из данных анализа отечественной и зарубежной литературы следует, что в первую очередь необходимо иммунизировать детей 6–7 лет из групп риска, в частности детей с бронхолегочной патологией, иммунодефицитными состояниями, из многодетных семей, проживающих в закрытых коллективах, а также первично привитых бесключевыми вакцинами, с последующим введением бустер-дозы подросткам [2, 3].

**Заключение.** Таким образом, спустя три года от последней ревакцинации у 55% детей выявлен низкий уровень противокклюшных антител. Кроме того, в группе детей с низкими титрами мы наблюдаем преобладание гуморального иммунитета. Возможно, наше исследование приведет к пересмотру существующих схем иммунизации детей в сторону сокращения интервалов между ревакцинирующими дозами и увеличения количества ревакцинирующих доз.

Для улучшения эпидемической обстановки по коклюшу прежде всего стоит обратить внимание на увеличение охвата прививками более 90% среди детей дошкольного возраста (4 дозы). Затем следует подумать над разработкой схемы введения бустерных доз для подростков и взрослых людей по примеру пожизненной вакцинации против дифтерии. Она не обязательно должна проводиться каждые 10 лет. Если коллективный иммунитет достаточно высок, то интервал между введением ревакцинирующих доз может быть увеличен.

**Конфликт интересов** отсутствует.

#### References (Список источников)

1. Nguyen VTN, Simon L. Pertussis: the whooping cough. *Prim Care*. 2018; 45 (3): 423–31.
2. Mindlina AY, Polybin RV. On the need to improve the tactics of pertussis immunoprophylaxis. *Pulmonology*. 2016; 26 (5): 560–9. (In Russ.) Миндлина А.Я., Полибин Р.В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 560–9.
3. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020; 299 p. (In Russ.) О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020: 299 с.
4. Diavatopoulos DA, Edward KM. Edward what is wrong with pertussis vaccine immunity? Why immunological memory to pertussis is failing. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017; 9 (12): a029553.
5. Nieves DJ, Heining U. *Bordetella pertussis*. *Microbiol Spectr*. 2016; 4 (3). DOI: 10.1128/microbiolspec.
6. Novikova DA, Tkachenko NE. Combined vaccine — effective and safe protection from five controlled infections. *Pediatric Pharmacology*. 2014; 11 (3): 107–10. (In Russ.) Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е. Комбинированная вакцина — эффективная и безопасная защита от пяти управляемых инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 107–10.
7. Pertussis vaccines: WHO position paper. 2015; 90 (35): 433–60.

8. Wendelboe AM, Hudgens MG, Poole Ch, Rie AV. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*. 2007; 4 (1): 15.

9. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 136 (4): 635–41.

10. Stepenko AV, Mindlina AY. Pertussis epidemic process risk management: missed opportunities and new prospects. *Medical Almanac*. 2017; 49 (4): 83–6. (In Russ.) Степенко А. В., Миндлина А. Я. Управление рисками развития эпидемического

процесса коклюша: упущенные возможности и новые перспективы. *Медицинский альманах*. 2017; 49 (4): 83–6.

11. Public Health Agency of Canada. Canadian National Report on Immunization. *Can Commun Dis Rep*. 2006; 32 (S3): 1–44.

12. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, et al. Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166 (4): 344–9.

13. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2011; (89): 666–74.

Статья поступила в редакцию 31.05.2022; одобрена после рецензирования 20.12.2022; принята к публикации 10.03.2023.  
The article was submitted 31.05.2022; approved after reviewing 20.12.2022; accepted for publication 10.03.2023.

#### Информация об авторах:

**Ирина Владимировна Демурчева** — аспирант кафедры педиатрии; **Светлана Михайловна Безроднова** — заведующий кафедрой педиатрии, профессор, доктор медицинских наук; **Владимир Александрович Батури** — заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО, профессор, доктор медицинских наук; **Оксана Олеговна Кравченко** — доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО, кандидат медицинских наук.

#### Information about the authors:

**Irina V. Demurcheva** — Post-graduate Student of the Department of Pediatrics; **Svetlana M. Bezrodnova** — Head of the Department of Pediatrics, Professor, DSc; **Vladimir A. Baturin** — Head of the Department of Clinical Pharmacology with the Course of Additional Professional Education, Professor, DSc; **Oksana O. Kravchenko** — Assistant Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Medical Prevention and Informatics with a Course of Additional Professional Education, PhD.