

Т.Е. Тюлькова¹, А.С. Корначев², Ю.П. Чугаев³, Э.А. Кашуба¹, Н.В. Козлов⁴, Е.Ф. Хмелева⁵

¹ Тюменская государственная медицинская академия

² Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии

³ Уральский НИИ фтизиопульмонологии, Екатеринбург

⁴ Противотуберкулезный санаторий «Верхний Бор», Тюмень

⁵ Перинатальный центр, Тюмень

Особенности иммунного ответа на туберкулин у детей с высокой чувствительностью к нему

Контактная информация:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры туберкулеза Тюменской государственной медицинской академии

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: (3452) 20-21-97, e-mail: tulkova2006@rambler.ru

Статья поступила: 15.02.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

22

Согласно нормативным документам, регламентирующим противотуберкулезные мероприятия, дети с туберкулиновой гиперергией (размер папулы ≥ 17 мм) входят в группу риска по развитию локального туберкулеза. Для минимизации этой угрозы пациенты с туберкулиновой гиперергией подвергаются превентивной терапии двумя противотуберкулезными препаратами. У детей и подростков с высокой чувствительностью к туберкулину (размер папулы 15–16 мм) подобное лечение проводится одним препаратом. В настоящем исследовании установлено, что отбор пациентов в соответствующие группы риска, опирающийся на субъективные измерения размера папулы, приводит к низкой результативности превентивной терапии у детей с высокой чувствительностью к туберкулину. Проведенный анализ показал, что пациенты с высокой чувствительностью и гиперергической реакцией на туберкулин сопоставимы по частоте встречаемости ряда социально-эпидемиологических, клинических и иммунопатологических состояний, а также значениям иммунологических показателей. Это указывает на необходимость наблюдения детей с папулой размером 15–16 мм на 2 туберкулиновые единицы в VI Б группе диспансерного учета и проведения превентивной терапии с применением двух противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: дети, туберкулин, чувствительность, гиперергия, иммунная система.

T.Ya. Tyul'kova¹, A.S. Kornachev², Yu.P. Chugayev³, E.A. Kashuba¹, N.B. Kozlov⁴, Ye.F. Khemeleva⁵

¹ Tyumen State Medical Academy

² Tyumen Scientific Institute of Regional Infectious Pathology

³ Ural Scientific Institute of Phthiopolmonology, Yekaterinburg

⁴ Anti-Tuberculosis Sanatorium «Verkhniy Bor», Tyumen

⁵ Perinatal Center, Tyumen

Peculiarities of immune response to tuberculin in children with high sensitivity to it

According to normative documents regulating anti-tuberculosis measures, children with hyperergy to tuberculin (papule ≥ 17 mm) are in risk group of development of local tuberculosis. Patients with hyperergy to tuberculin are treated with two anti-tuberculosis drugs for minimization of this risk. Children and adolescents with high sensitivity to tuberculin (papule = 15–16 mm) can be treated with one drug. Present study proved that selection of patients into corresponding risk groups based on subjective measures of papule diameter lead to low effectiveness of preventive treatment in children with high sensitivity to tuberculin. An analysis showed that patients with high sensitivity and hyperergy to tuberculin have comparable frequency of different social, epidemiological, clinical and immunopathological states and rates of immunological tests. This fact shows necessity of observation of children with papule 15–16 mm as a reaction for 2 tuberculin units in frames of VI B group and performance of preventive treatment with two antituberculosis drugs.

Key words: children, tuberculin, sensitivity, hyperergy, immune system.

Рассматривая туберкулиновую аллергию как ответ иммунной системы (IV тип иммунологических реакций по П. Джеллу и Р. Кумбсу) на специфический антиген (*Mycobacterium tuberculosis*), часто обращают внимание на размеры кожной гиперчувствительности замедленного типа. При этом считается, что наиболее высокий риск развития локального туберкулеза имеют лица с гиперергической реакцией на 2 туберкулиновые единицы [1–4]. Понятие о гиперергической реакции, определенное приказом № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», ограничено **«инфильтратом диаметром 17 мм...»** [5, 6]. В то же время в литературе нет единого мнения по поводу интерпретации высокой чувствительности в ответ на введение 2 туберкулиновых единиц, т.е. появления папулы размером 15–16 мм. Некоторые авторы, принимая во внимание погрешности измерений, склонны относить ее к гиперергической реакции [7, 8].

Важность дифференциации гиперергии и высокой чувствительности на туберкулин определяется разным объемом превентивного лечения. Так, при лечении детей с гиперергией следует назначать два противотуберкулезных препарата, а в случае меньших размеров туберкулиновых проб — один препарат [6]. Вместе с тем, есть основания считать, что назначение противотуберкулезных препаратов должно основываться на объективных критериях, учитывающих иммунологические предикторы развития туберкулезной инфекции [9]. Подобный подход исключает субъективность при формировании групп высокого риска по развитию туберкулезной инфекции и, таким образом, может считаться более обоснованным.

Целью настоящего исследования явилось изучение социально-эпидемиологических, клинических, иммунопатологических состояний и иммунологических показателей у пациентов с высокой чувствительностью и гиперергической реакцией на туберкулин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2004–2008 гг. на базе противотуберкулезного санатория «Верхний Бор» (Тюмень). В исследование включены дети в возрасте 10–15 лет, у которых при проведении туберкулинодиагностики в рамках плановых медицинских осмотров в учебных учреждениях г. Тюмени на месте введения 2 туберкулиновых единиц зафиксировано появление папулы размером 15 мм и более. В ходе исследования сформированы 2 группы пациентов: отреагировавших на введение туберкулина появлением папулы размером 15–16 мм ($n = 14$; I группа) и развивших гиперергическую реакцию с размером папулы ≥ 17 мм ($n = 43$; II группа).

Всем пациентам проведено рентгенологическое и томографическое обследование для исключения туберкулеза органов дыхания. В условиях противотуберкулезного санатория всем детям проводилась 3-месячная специфическая химиопрофилактика: в I группе изониазидом (5–7 мг/кг массы тела), во II — изониазидом (5–7 мг/кг) и пиразинамидом (20 мг/кг).

До назначения превентивной терапии проводили анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, а также

оценку иммунного статуса с иммунофенотипированием лимфоцитов на проточном цитофлюориметре (FACSscan) с помощью моноклональных антител (Сорбент ЛТД, Москва) к дифференцировочным антигенам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, CD5⁺, CD7⁺; к маркерам активации (CD25⁺ и HLA-DR⁺); молекулам адгезии (CD54⁺); молекулам, активирующим апоптоз (CD95⁺); к рецепторам IgE (CD23⁺) и рецепторам к липополисахаридам на мембранах моноцитов (CD14⁺). Для изучения гуморального звена иммунитета определяли концентрацию сывороточных IgA, IgM, IgG (по Манчини) и общего иммуноглобулина класса IgE (иммуноферментным анализом). Методом преципитации оценивали уровень крупномолекулярных, средних и низкомолекулярных иммунных комплексов (соответственно, ЦИК 3,5, 5 и 7,5%). Функциональное состояние фагоцитарных клеток оценивали путем определения:

- поглотительной способности в реакции фагоцитоза частиц латекса (фагоцитарный показатель — ФП; %);
- биоцидной активности нейтрофилов (в спонтанном и стимулированном пирогедалом тесте восстановления нитросинего тетразолия — НСТ);
- степени завершенности фагоцитоза (СЗФ) с подсчетом числа поглощенных микроорганизмов (фагоцитарный индекс) через 30 мин и 2 часа и вычислением по формуле: $\text{СЗФ} = \frac{\text{ФП}_{120'}}{\text{ФП}_{30'}} \times 100$ (ед.). Конечный результат > 1 ед. свидетельствовал о незавершенности фагоцитоза.

Многофакторная оценка сходства и различий сформированных групп пациентов включала:

- оценку факторов, влияющих на реактивность иммунной системы и увеличение риска развития туберкулеза (социальные, наличие вредных привычек и контакта с больным туберкулезом);
- сравнение наличия жалоб и симптомов туберкулезной интоксикации;
- определение частоты встречаемости иммунопатологических состояний, характеризующих преморбидный фон пациента.

Указанные клиничко-анамнестические характеристики определялись по итогу анкетирования детей или их родителей. Кроме того, на основании результатов иммунологического обследования оценивалось состояние отдельных звеньев иммунной системы детей. Учитывалась также и эффективность превентивной терапии детей в исследуемых группах на основании динамики результатов туберкулиновых проб до лечения и через 12 мес после его завершения (при снятии ребенка с диспансерного учета).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS 8.0 (SPSS Inc.). В работе учитывались два типа показателей: дискретные (типа да/нет) и количественные. Дискретные показатели анализировались с помощью таблиц сопряженности с применением критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера (2-стороннего) при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 < 5$. В ряде случаев (при наличии статистически значимого результата частотного анализа) для дискретных признаков рассчитывался

относительный риск встречаемости или отсутствия исследуемого явления у пациентов в сравниваемых группах. Гипотеза о равенстве относительного риска отвергалась, если граница 95% доверительного интервала (ДИ) оценки риска не включала в себя 1. Описание количественных показателей выполнено с использованием среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Проверку гипотез о равенстве средних в сравниваемых группах проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с введением поправки Ливиня при неравных дисперсиях анализируемых показателей. При этом рассчитывались разность групповых средних и соответствующий 95% ДИ. Для оценки динамики туберкулиновых проб в ходе наблюдения использовали *t*-критерий Стьюдента для парных выборок. В этом случае определяли ДИ для разности средних значе-

Таблица 1. Факторы риска, изменяющие реактивные свойства иммунной системы у детей с высокой чувствительностью к туберкулину или гиперергией на его введение

Факторы риска	I группа (n = 14), абс. (%)	II группа (n = 43), абс. (%)	p
Неудовлетворительные социально-бытовые условия	5 (36)	17 (40)	0,791
Употребление алкоголя	2 (14)	4 (9)	0,629
Курение	4 (29)	8 (19)	0,463
Контакт с больным туберкулезом	5 (36)	13 (30)	0,747

Таблица 2. Жалобы, симптомы интоксикации и изменения в объективном статусе у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Характеристики	I группа (n = 14), абс. (%)	II группа (n = 43), абс. (%)	p
Жалобы:			
кашель	5 (36)	6 (14)	0,295
головная боль	1 (7)	2 (5)	1,000
повышение температуры тела > 37°C	5 (36)	6 (14)	0,295
	2 (14)	3 (7)	0,597
Симптомы интоксикации:			
слабость	4 (29)	7 (16)	0,464
утомляемость	3 (21)	5 (12)	0,421
потливость	1 (7)	3 (7)	0,669
снижение массы тела > 1 кг за 6 мес	2 (14)	6 (14)	1,000
	1 (7)	6 (14)	1,000
Объективно:			
гипертрофия миндалин	4 (29)	12 (28)	1,000
налеты на языке	1 (7)	6 (14)	1,000
периоральный/периорбитальный цианоз	7 (50)	13 (30)	0,392

ний размера папулы в исследуемых группах пациентов до терапии и через 12 мес при снятии с диспансерного учета. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с разной выраженностью ответа на введение 2 туберкулиновых единиц были сопоставимы по возрасту: средний возраст детей I группы составил $12,9 \pm 1,8$ лет, II — $12,8 \pm 2,1$ лет. Впервые высокая туберкулиновая чувствительность после отрицательной пробы Манту выявлена у одного пациента I группы, через 2 года после виража туберкулиновых проб — у 9 из 14 (64%), на фоне положительных реакций с 2 туберкулиновыми единицами, определяемых продолжительное время (5–7 лет) — у 4 из 14 (29%) детей. Гиперергическая реакция Манту впервые выявлена у 6 неинфицированных детей из 43 (14%), через 2 года после виража у 22 из 43 (51%) и на фоне монотонной высокой туберкулиновой чувствительности на протяжении 5–7 лет — у 15 (35%) пациентов II группы.

Изучение встречаемости факторов, влияющих на иммунологическую реактивность, позволило установить, что условия жизни, приверженность вредным привычкам (курение, употребление алкоголя) и число пациентов, имевших контакт с больным туберкулезом, в сравниваемых группах не различались (табл. 1). Следовательно, обе группы пациентов имели одинаковый относительный риск воздействия на них факторов, которые способны оказывать негативное влияние на реактивность иммунной системы.

При оценке жалоб, симптомов интоксикации и изменений в объективном статусе пациентов установлено, что встречаемость вышеперечисленных симптомов в исследуемых группах детей не имела статистических различий (табл. 2).

Исходя из постулата, что развитию туберкулеза предшествуют изменения в иммунном статусе ребенка [4, 10], предполагалось, что у пациентов с гиперергической реакцией на туберкулин степень негативного влияния измененного иммунного статуса выше, чем у детей с папулой размером 15–16 мм [8]. Следовательно, у детей с гиперергией можно было бы ожидать более высокую встречаемость иммунопатологических состояний в течение последних 12 мес до включения в исследование. Проверка этой гипотезы показала, что сравниваемые группы не имели статистически значимых различий по встречаемости в анамнезе указанных патологических состояний. Исключением была более высокая частота грибковых поражений кожи и слизистых, отмечаемых в анамнезе у пациентов с высокой чувствительностью к туберкулину (I группа; табл. 3). При этом риск развития грибковых поражений кожи у детей I группы был в 9,21 (95% ДИ 1,04–81,62) раза выше, чем в группе сравнения.

Анализ 32 иммунологических показателей не выявил каких-либо различий в их значениях у детей в сравниваемых группах (табл. 4). Исключением явились значения показателя поглотительной функции фагоцитов, величина которого была выше у пациентов II группы. Разница сред-

Таблица 3. Клинические проявления иммунопатологических состояний у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Иммунопатологические состояния	I группа, (n = 14), абс. (%)	II группа, (n = 43), абс. (%)	p
ОРИ без осложнений	5 (36)	14 (33)	1,000
ОРИ с осложненным течением	3 (21)	5 (12)	0,421
Рецидивирующий бронхит	0 (0)	3 (7)	1,000
Бронхиальная астма	1 (7)	3 (7)	1,000
Аллергодерматозы	2 (14)	9 (21)	1,000
Инфекции кожи и подкожной клетчатки	5 (36)	9 (21)	0,502
Грибковые поражения кожи и слизистых	3 (21)	1 (2)	0,042
Рецидивирующий стоматит	3 (21)	3 (7)	0,330
Дисбиоз	4 (29)	8 (18)	0,497
Ревматоидный артрит	0 (0)	6 (14)	0,323
Урогенитальная инфекция	2 (14)	0 (0)	0,070
Сепсис	0 (0)	1 (2)	1,000

них величин при этом составила 5,8% (95% ДИ 0,3–11,3). Не исключено, что высокая частота случаев грибковых заболеваний кожи и слизистых у пациентов I группы была связана именно с низкой активностью фагоцитарных клеток. Однако сравнение поглотительной функции фагоцитов у детей с поражением кожи и слизистых грибковой этиологии в анамнезе и без них различий в величине показателя не выявило ($80,0 \pm 7,5$ и $84,8 \pm 7,9\%$, соответственно; $p = 0,309$).

Одним из критериев эффективности превентивной терапии является изменение диаметра папулы при контрольном проведении туберкулиновой пробы [5–7]. Превентивная противотуберкулезная терапия в санаторных условиях привела к уменьшению размеров папулы у детей в обеих группах (табл. 5). Несмотря на это, у 5 из 14 пациентов (36%) в I группе и у 5 из 43 (12%) человек II группы зарегистрированы первоначальные размеры папулы или даже отмечено ее увеличение на 1 мм и более. Относительный риск отсутствия изменений размеров туберкулиновых проб у детей в I группе был в 3,07 (95% ДИ 1,04–9,07) раза выше, чем во II. Этот факт позволил высказать предположение о недостаточности медикаментозной терапии детей с высокой туберкулиновой чувствительностью. Следовательно, при выборе групп риска для проведения превентивной терапии опасно опираться лишь на данные субъективного прочтения результатов туберкулинодиагностики и не учитывать результаты иммунологических тестов [9]. Это может существенным образом снизить

Таблица 4. Иммунологические показатели у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Иммунологические показатели	I группа, n = 14	II группа, n = 43	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,6 \pm 1,6$	$6,4 \pm 1,7$	0,142
Эозинофилы, %	$4,8 \pm 3,3$	$3,7 \pm 4,2$	0,371
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$1,2 \pm 1,1$	$1,7 \pm 1,7$	0,365
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$43,9 \pm 10,9$	$45,3 \pm 12,6$	0,723
Лимфоциты, %	$44,9 \pm 9,7$	$44,8 \pm 13,5$	0,984
Моноциты, %	$5,0 \pm 2,4$	$4,7 \pm 2,8$	0,721
CD14 ⁺ , %	$73,6 \pm 19,2$	$77,5 \pm 9,7$	0,324
CD3 ⁺ , %	$67,9 \pm 6,1$	$66,2 \pm 8,1$	0,460
CD4 ⁺ , %	$36,8 \pm 6,4$	$36,9 \pm 8,0$	0,951
CD8 ⁺ , %	$27,5 \pm 8,1$	$23,6 \pm 6,5$	0,062
Отношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,49 \pm 0,63$	$1,69 \pm 0,62$	0,281
CD20 ⁺ , %	$9,5 \pm 6,0$	$9,1 \pm 3,3$	0,710
CD23 ⁺ , %	$6,5 \pm 5,0$	$5,9 \pm 3,4$	0,632
CD5 ⁺ , %	$67,6 \pm 6,0$	$67,5 \pm 6,4$	0,955
CD7 ⁺ , %	$75,0 \pm 5,8$	$73,8 \pm 9,0$	0,653
CD25 ⁺ , %	$5,1 \pm 4,5$	$4,7 \pm 3,7$	0,741
CD95 ⁺ , %	$41,1 \pm 6,4$	$38,9 \pm 13,8$	0,560
HLA-DR ⁺ , %	$17,6 \pm 8,4$	$16,2 \pm 4,6$	0,428
CD54 ⁺ , %	$25,8 \pm 9,2$	$22,9 \pm 14,8$	0,490
CD38 ⁺ , %	$51,5 \pm 12,3$	$46,2 \pm 18,0$	0,314
IgA, мг/мл	200 ± 115	176 ± 83	0,421
IgG, мг/мл	1458 ± 424	1398 ± 403	0,642
IgM, мг/мл	159 ± 68	167 ± 57	0,661
IgE, МЕ/мл	134 ± 174	173 ± 203	0,513
3,5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	$5,1 \pm 6,2$	$8,28 \pm 6,01$	0,114
5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	$29,3 \pm 20,5$	$30,0 \pm 18,6$	0,915
7,5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	$132,6 \pm 79,6$	$122,8 \pm 56,2$	0,632
ФП, %	$78,9 \pm 9,5$	$84,7 \pm 7,9$	0,042
СЗФ, ед.	$0,96 \pm 0,29$	$0,94 \pm 0,33$	0,824
НСТ спонтанный, ед.	$8,9 \pm 9,5$	$14,4 \pm 12,3$	0,131
НСТ стимулированный, ед.	$31,2 \pm 20,4$	$40,7 \pm 16,6$	0,081
Кортизол, нмоль/л	637 ± 299	515 ± 218	0,114

Примечание.

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; ФП — фагоцитарный показатель; СЗФ — степень завершенности фагоцитоза; НСТ — тест восстановления нитросинего тетразолия.

Таблица 5. Динамика размера папулы в ходе превентивной противотуберкулезной терапии пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Группы	Размер папулы, мм		Разница средних значений (95% ДИ)	p
	исходно	через 12 мес		
1-я группа, n = 14	15,2 ± 0,4	12,3 ± 3,1	2,9 (1,1 – 4,8)	0,004
2-я группа, n = 43	18,7 ± 1,9	14,4 ± 3,5	4,2 (3,2 – 5,3)	0,001

результативность мероприятий по минимизации угрозы развития туберкулеза у пациентов с папулой размером 15–16 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что пациенты с высокой туберкулиновой чувствительностью не отличались от детей с гиперергической реакцией на туберкулин по социально-эпидемиологическим характеристикам, клиническим

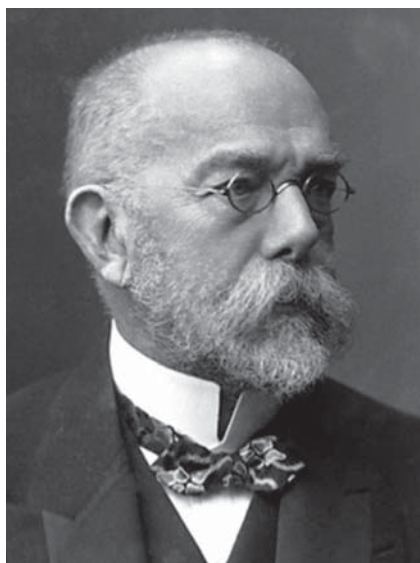
признакам, частоте иммунопатологических состояний и величине иммунологических показателей. Это позволяет предположить, что дети с папулой размером 15–16 мм, возникающей в ответ на введение 2 туберкулиновых единиц, должны быть отнесены к группе пациентов с гиперергией на туберкулин. В свою очередь, предложенный подход служит основанием для повышенного внимания к этой категории пациентов со стороны медицинских работников.

Исследования выполнены на средства Гранта Губернатора Тюменской области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов С.Е. Диагностика туберкулеза: возможности и пределы // Проблемы туберкулеза. — 2001; 3: 5–10.
2. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 6: 29–32.
3. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Петрашенко А.И. Сравнительное исследование иммунологических реакций у лиц с гиперергической и нормергической кожной реакцией на туберкулин // Проблемы туберкулеза. — 1983; 8: 18–23.
4. Dilberovska M., Dacevski D. Tuberculosis in children — risk factors // Eur. Respir. J. — 2005; 26 (40): 2705.
5. Асеев Д.Д., Коровин Ю.П., Тонитрова Н.С. Материалы о диагностической значимости гиперергических туберкулиновых проб // Терапевтический архив. — 1966; 38 (8): 23–26.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — Москва, 2003.
7. Максимова Н.М. О гиперергической чувствительности к туберкулину детей и подростков // Проблемы туберкулеза. — 1983; 9: 13–15.
8. Рослин С.М., Герасимова Т.Г. Иммунологическая характеристика гиперергической реакции на туберкулин // Проблемы туберкулеза. — 1984; 1: 12–14.
9. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 7: 29–35.
10. Кислицына Н.А., Вертячих М.Г., Нарышева З.Д. и др. Особенности туберкулезной аллергии при легочном туберкулезе у детей // Педиатрия. — 1989; 12: 88.

Из истории медицины



Роберт Кох

27 мая исполнилось сто лет со дня смерти Роберта Коха, выдающегося немецкого микробиолога и лауреата Нобелевской премии, присужденной ему за исследование туберкулеза. И хотя открытия, сделавшие Коха всемирно известным, несколько не утратили своего практического значения и по сей день, мало кто вспоминает, что Роберту Коху пришлось пройти долгий и тернистый путь к признанию. Из тринадцати детей семейства Кох маленький Роби отличался неподдельным интересом к окружающей его природе. Под руководством дяди, который поощрял подобное увлечение, уже к пятилетнему возрасту мальчик собрал коллекцию мхов, лишайников, бабочек и минералов. Роберт уже умел читать и писать, поскольку свои коллекции каким-то образом надо было подписывать и систематизировать. Возможно, именно тогда начали формироваться главные черты будущего гения: колоссальная трудоспособность, упрямство, увлеченность делом, глубокий ум и самоотверженность.

Оставаясь во всем одним из первых в гимназии, по сути, о том, чтобы стать медиком, Роберт не задумывался еще очень долго, до тех пор, пока Геттингенский университет не свел его с тремя профессорами — анатомом Иаковом Генле, физиологом Георгом Мейсснером и клиницистом Карлом Гассе. Пусть далеко не все дожили до триумфа Коха, но нет сомнений — каждый из них заложил свой «кирпичик» в основание здания его будущих научных побед.

В 1866 году Кох получает диплом врача и, казалось бы, все дороги открыты перед блестящим талантом молодого специалиста. Но, к сожалению, он терпит неудачи. Переезжая из города в город, работая в разных клиниках, наконец, в отчаянии, Кох пытается стать корабельным врачом, но и эта затея не увенчивается успехом. Удостоверившись в том, что его путь к вершинам врачебного искусства не будет усыян розами, Кох не смирился.

Продолжение см. на стр. 84