Высокочувствительные кардиальные маркеры. Современные тенденции оценки цереброваскулярного риска у нормолипидемических лиц

Василевич Евгений
Гр. 517

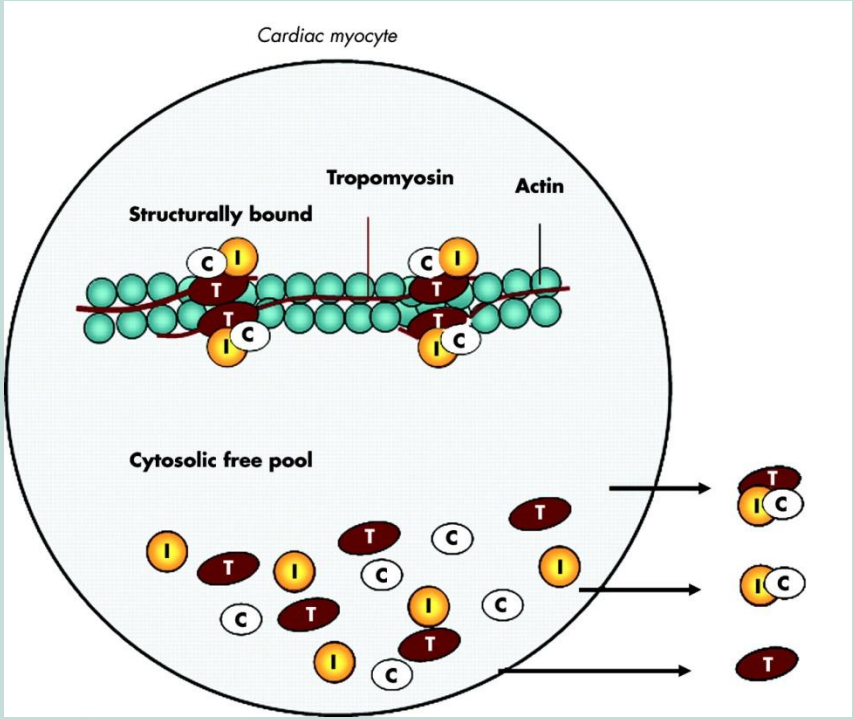
fppt.com

2007…

1. Согласно проведенному в 2000 г. Европейским кардиологическим обществом и Американской коллегией кардиологов пересмотру диагностических критериев инфаркта миокарда (ИМ), его верификация основывается на *выявлении повышения уровня сердечных тропонинов Т и I в крови при наличии клинических и электрокардиографических симптомов ишемии миокарда*.
2. Это привело к признанию роли Тп Т и I как предпочтительных биохимических маркеров ИМ и к уменьшению значения МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК).

fppt.com

Тропонины в миоцитах и в циркуляции



В миоцитах: 2 пула

Структурный - в миофибриллах

Цитозольный – в свободном состоянии и в комплексе с другими тропонинами.

Именно цитозольный пул выходит в кровоток при раннем развитии ИМ.

В циркуляции:

Свободные cTn,

Комплексы:

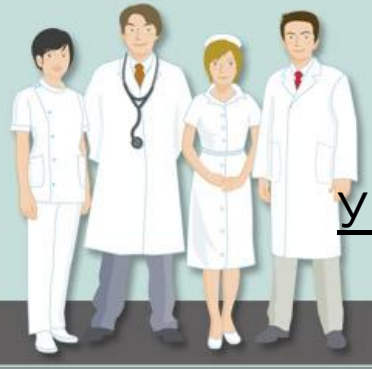
бинарный - cTnI-cTnC

тройной - cTnI-cTnC-cTnT.

Фрагменты cTn:

N-терминальной деградации

Фосфорилированные и окисленные производные cTn и их двойных и тройных комплексов.



У разных пациентов соотношение циркулирующих концентраций всех форм cTn и их комплексов индивидуальное.

fppt.com

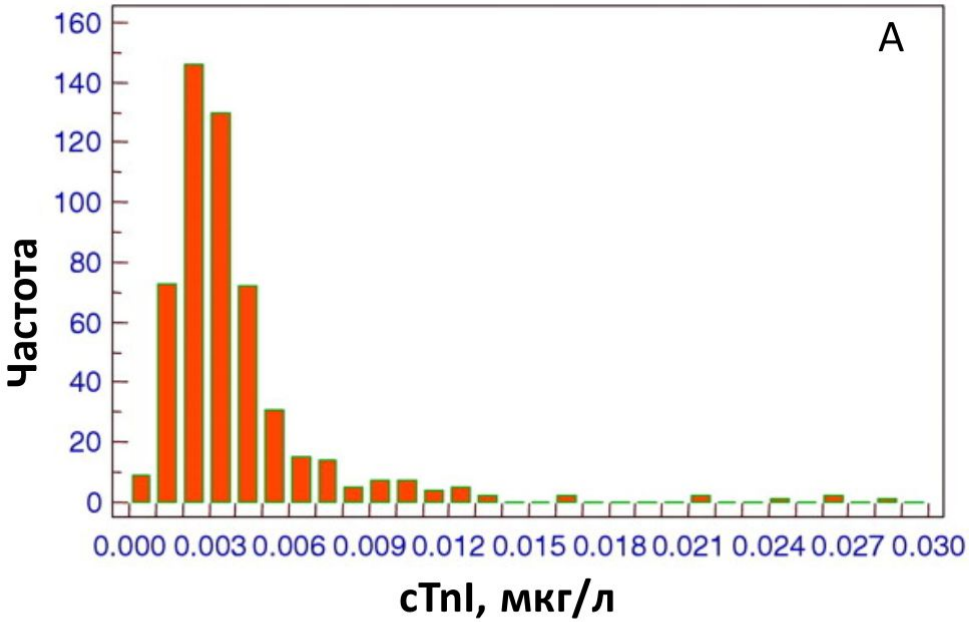
2007…

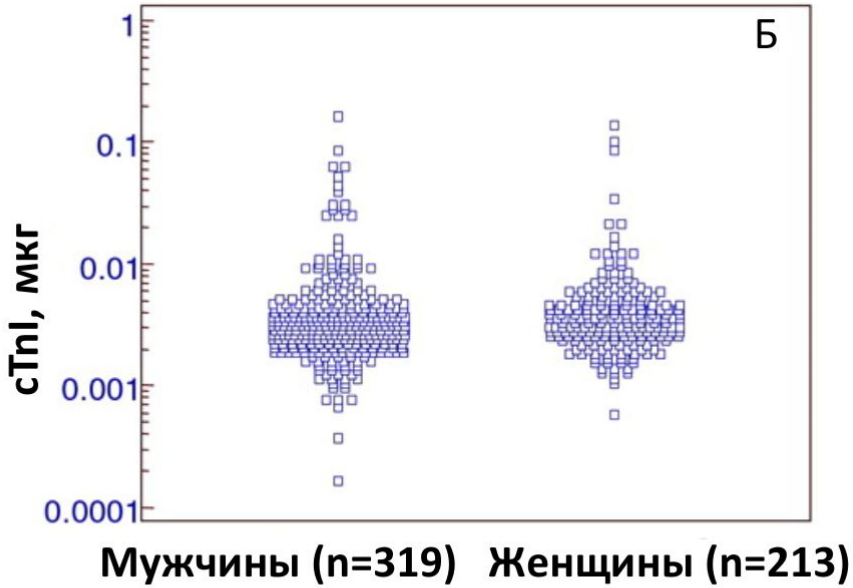
- В соответствии с действующими рекомендациями диагноз острого ИМ может быть выставлен на основании повышения тропонинов в крови выше 99-го процентиля нормальных значений при сочетании с симптомами ишемии миокарда.

- 99-й процентиль ???

fppt.com

«Тропонин отрицательных теперь нет» Уровни cTnI у здоровых индивидов





А. **Распределение уровней cTnI в здоровой референтной популяции (n=542)**

Б. **Уровни cTnI у мужчин и женщин в здоровой референтной популяции (n=542)**

Venge, P. et al. Normal Plasma Levels of Cardiac Troponin I Measured by the High-Sensitivity Cardiac Troponin I Access Prototype Assay and the Impact on the Diagnosis of Myocardial Ischemia J Am Coll Cardiol 2009;54:1165-1172

Возможные механизмы «нормального» высвобождения тропонина из миокарда

- Маломасштабный некроз миоцитов
- Апоптоз
- Нормальный метаболизм миоцитов.
- Высвобождение из миоцитов продуктов протеолитической деградации тропонинов
- Повышенная проницаемость клеточных стенок
- Образование и высвобождение мембранных везикул.

2007…

- **Показано отрицательное прогностическое значение повышенного уровня тропонинов. Так, в метаанализе, проведенном F. Ottani et al., установлено, что относительный риск смерти и развития ИМ в течение 30 дней оказался в 3,44 раза выше среди пациентов с положительным тропониновым тестом при сравнении с тропонин-негативными пациентами с нестабильной стенокардией.**

- **Интенсивная антикоагулянтная и антитромботическая терапия, а также раннее применение инвазивных вмешательств у тропонин-положительных больных ассоциируется с лучшими результатами лечения и прогнозом.**

fppt.com

2007…

- Повышение уровня тропонинов в периферической крови у больных с ИМ регистрируется через 6 часов после начала ангинозного приступа, поэтому проведение теста в первые часы нецелесообразно. Оптимальным является двукратное определение уровня тропонинов через 6 и 12 часов от начала заболевания. В течение 2 недель от начала ИМ концентрация тропонина в крови постепенно возвращается к исходному уровню.

fppt.com

2007…

- В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрирован иммунофлюоресцентный метод количественного определения Тп I «Biosite, Triage Cardiac Panel» (США).
- Пороговый уровень Тп I, определенный как 99-й процентиль его концентрации у практически здоровых лиц, составил <0,05 нг/мл.

fppt.com

Наши дни

мкг/л

10,0	ОИМ
1,0	ИМ
0,1	ОКС

fppt.com

мкг/л

10,0	ОИМ
1,0	ИМ
0,1	ОКС

0,001

fppt.com

мкг/л

10,0 ОИМ

1,0 ИМ

0,1 ОКС

0,05 микро ИМ,
ранний ОИМ,
миокардит, Такоцубо,
пульмонарная эмболия,
застойная сердечная
недостаточность,
гипертонический криз,
стабильное заболевание
коронарных артерий

0,014/0,020 пограничный уровень

0,01 стабильная стенокардия,
сердечная недостаточность,
субклиническая болезнь
сердца

0,005 норма

0,001

fppt.com

1)нормальные уровни кардиальных тропонинов составляют

2-5 нг/л (0,002-0,005 нг/мл)

2) верхний референтный уровень (99-ая процентиль) для конкретного диагностического набора и его платформы зависит от производителя и имеет собственное значение;

3) уровни hs-cTn должны интерпретироваться как количественные переменные, терминов "тропонин-отрицательный" и "тропонин-положительный" следует избегать,

4) в общей популяции значения hs-cTn тестов, слегка превышающие пограничный уровень, выявляют лиц с повышенным риском структурных заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин;

fppt.com

5) короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение в кровоток небольшого количества hs-cTn;

7) у пациентов с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС) hs-cTn – это ранний маркер ИМ, который, по сравнению с "обычными» cTn тестами, выявляет большее количество пациентов с диагнозом ИМ Б ST (ИМ без элевации ST сегмента) и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;

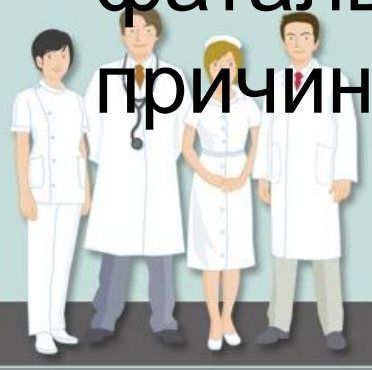
fppt.com

8) <u>динамика</u> уровней hs-cTn (повышение, постоянство, снижение концентрации в крови) <u>дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения</u>

10) повышенные уровни hs-cTn могут быть связаны и с неишемическими причинами, которые следует устанавливать,

fppt.com

11) вне зависимости от того, вызвано ли повышение hs-cTn ишемическими или другими причинами, во всех случаях повышенный hs-cTn это предиктор неблагоприятных исходов, включающих: повторные ОКС, фатальные и не фатальные ИМ и смертность от всех причин.

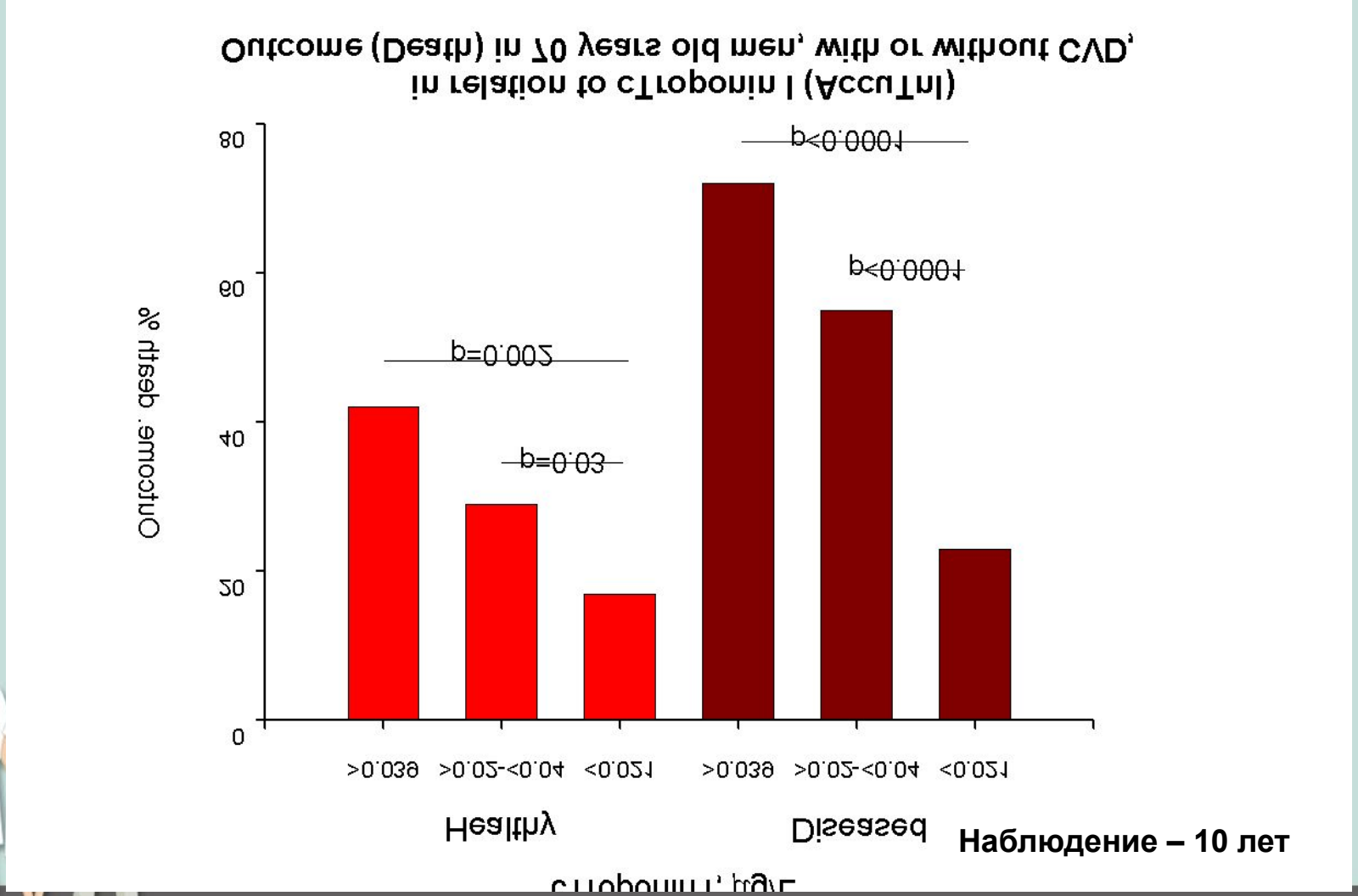


fppt.com

pt.com

В общей популяции hs-cTn выявляет лиц с повышенным риском *структурных* заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин

hs-cTn - предиктор смертности в здоровой популяции



Наблюдение – 10 лет

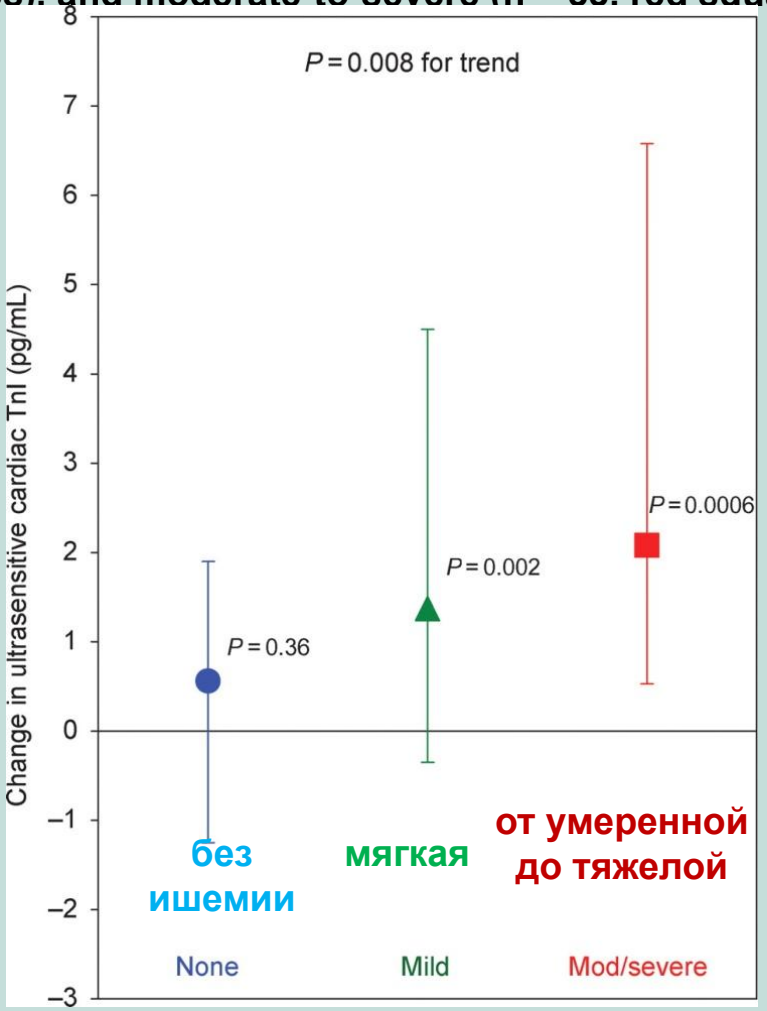
ULSAM-study
Uppsala Longitudinal Study of Adult Men

fppt.com

Короткий период ишемии,
не связанный с явным ИМ,
вызывает повышение hs-cTn

hs-cTnT при ишемии

Change in cardiac troponin I levels (median and interquartile range) measured using the ultrasensitive assay from baseline to 4 h in patients with none (n = 39, blue circles), mild (n = 27, green triangles), and moderate-to-severe (n = 33, red squares) ischaemia.



Sabatine M S et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35 Eur Heart J 2009;30:162-169

fppt.com

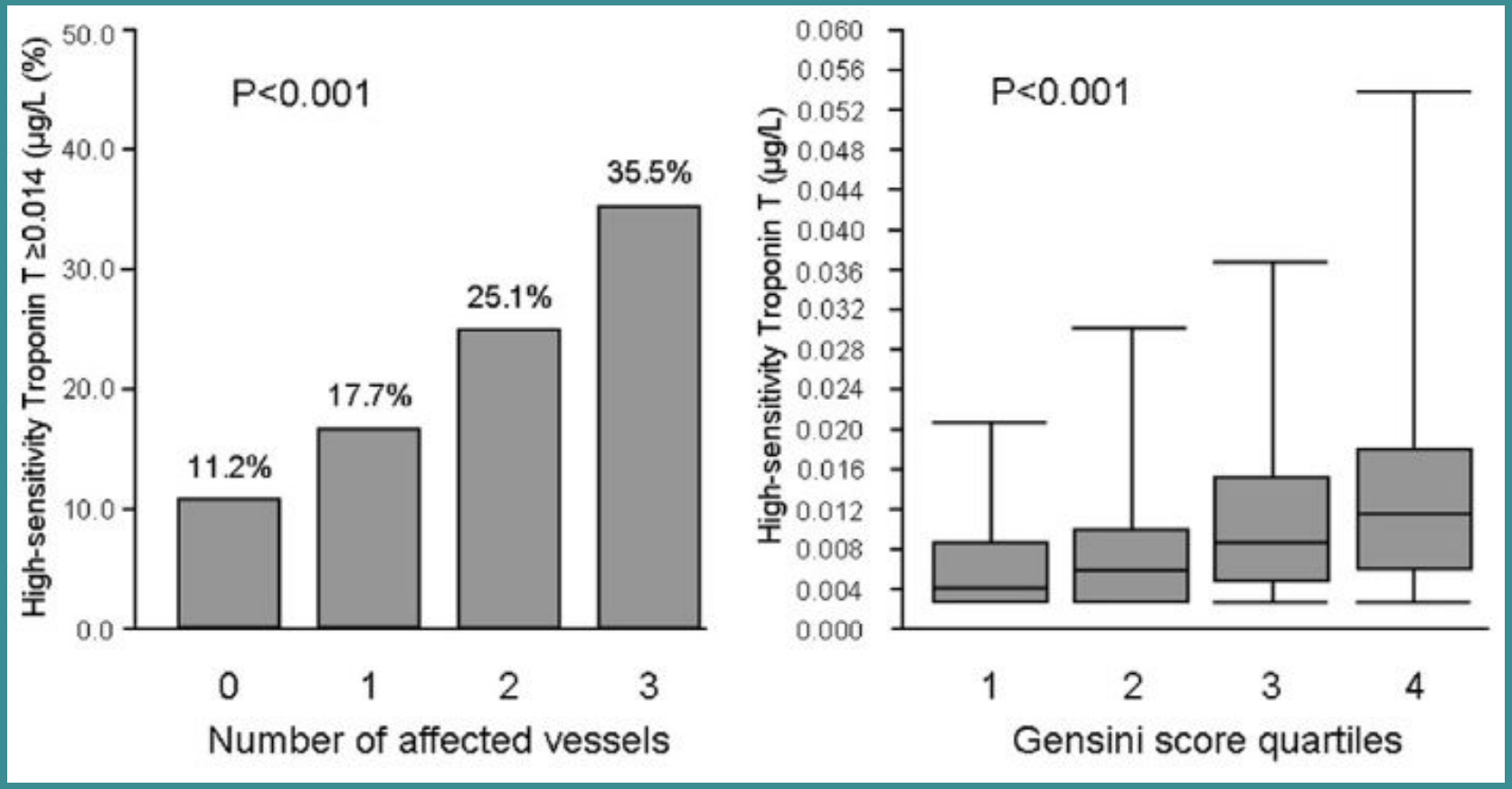
Тропонины в марафонском забеге

мкг/л	cTnT ,	hs-cTnT		cTnI-Architect	
До забега	Н/О	0,004	(100%)	0,007	(100%)
После	0,026	*0,042*	*(1050%)*	*0,057*	*(814%)*
Через 24 ч	Н/О	0,012	(300%)	0,031	(443%)

hs-cTn при стабильных заболеваниях коронарных артерий

hscTnT при стабильных заболеваниях коронарных артерий

hscTnT > 14 нг/л (%)



hscTnT (нг/л)

Количество поврежденных сосудов

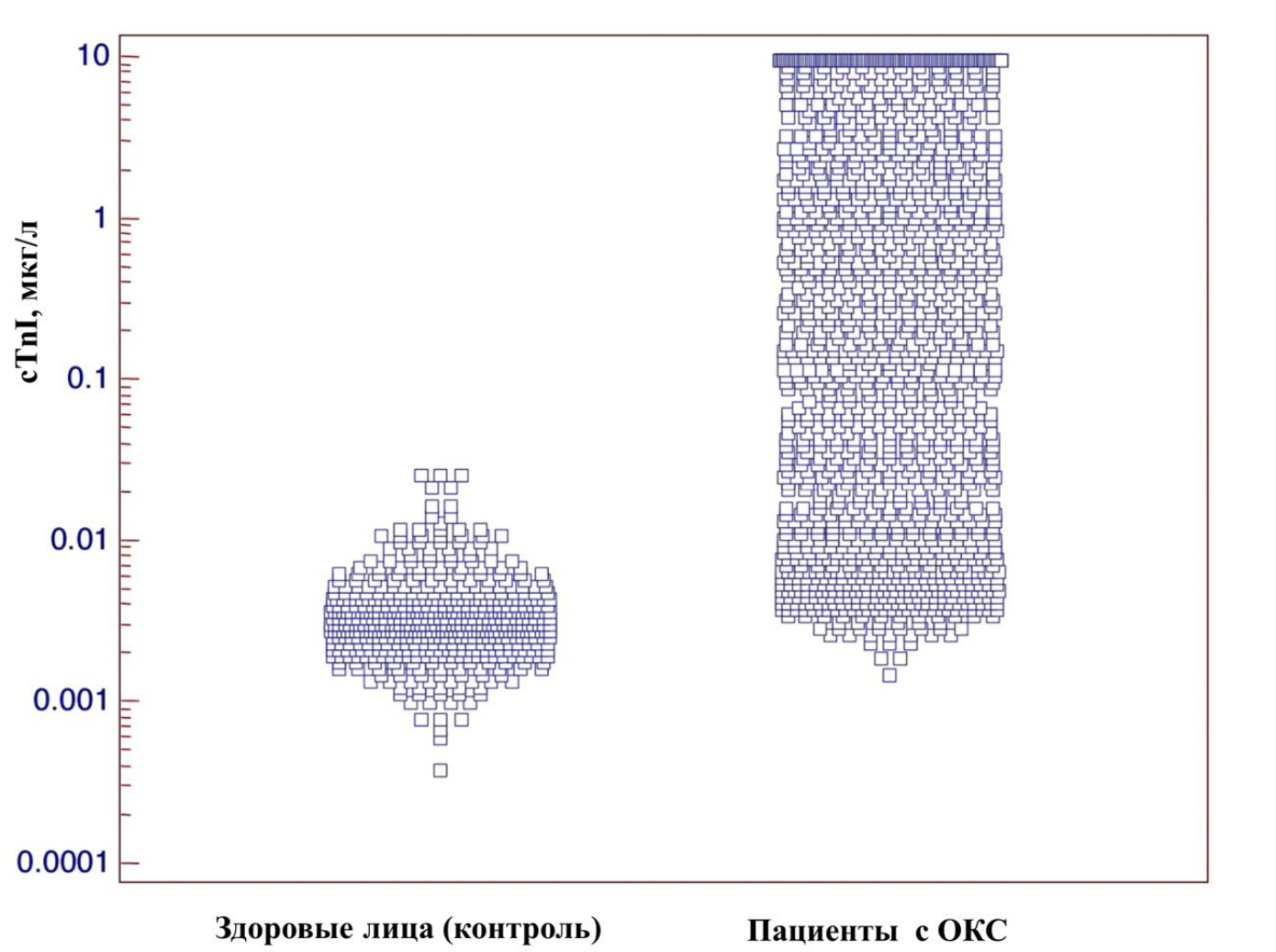
Квартили шкалы Gensini

Ndrepepa G et al. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 2011;108(5):639-43

Внимание!!

У пациентов с симптомами ОКС hs-cTn – ранний маркер ИМ, который, по сравнению со «стандартным cTn», выявляет большее количество пациентов с повреждением миокарда и является независимым предиктором неблагоприятных исходов

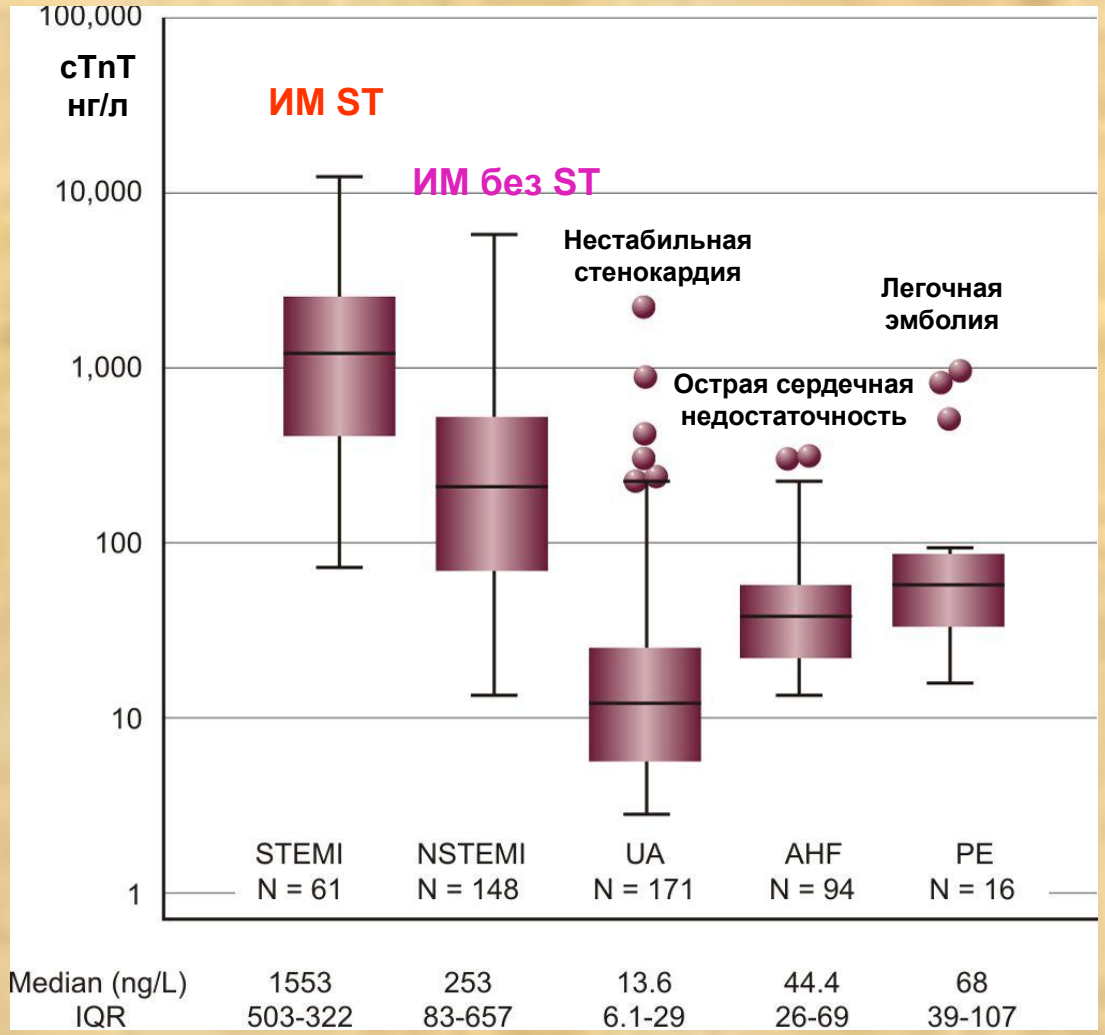
Уровни hs-cTnI у здоровых лиц и пациентов с ОКС



Venge, P. et al. Normal Plasma Levels of Cardiac Troponin I Measured by the High-Sensitivity Cardiac Troponin I Access Prototype Assay and the Impact on the Diagnosis of Myocardial Ischemia
J Am Coll Cardiol 2009;54:1165-1172

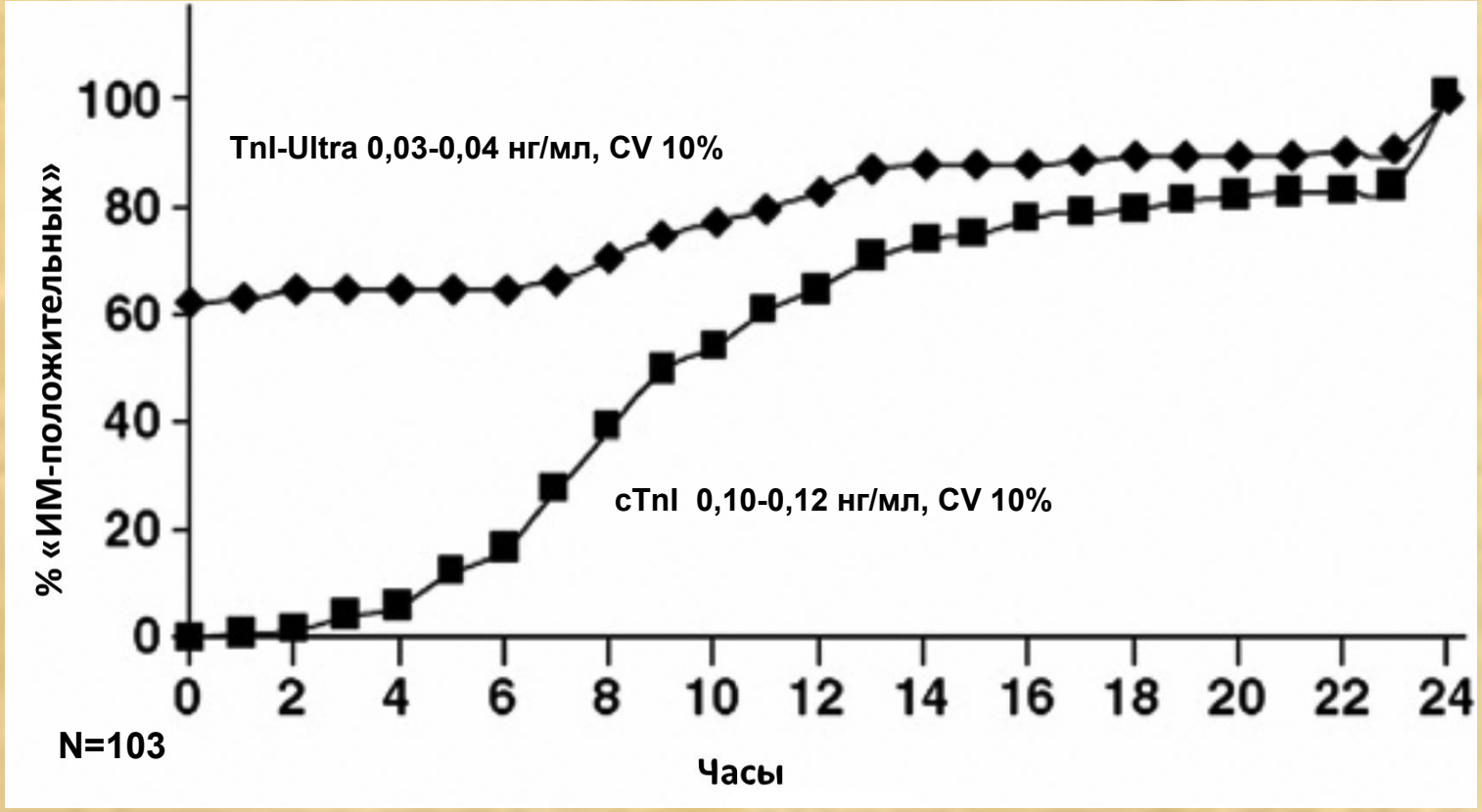
Пиковые значения концентрации hs-cTnT через 6 ч после поступления с подозрением на ОКС

Peak Cardiac Troponin T-high Sensitive Concentration within Six Hours of Admission



Giannitsis E, Becker M, Kurz K et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem. 2010;56(4):642-50

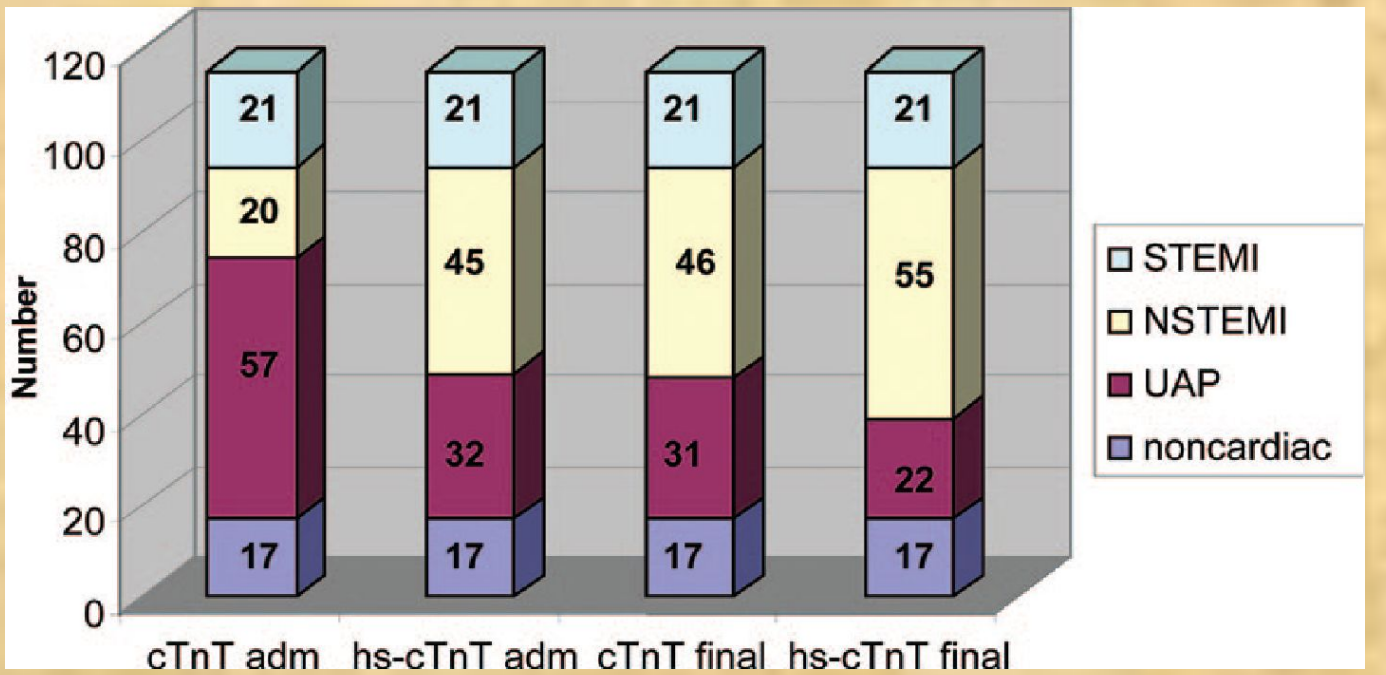
Динамика cTnI и hs-cTnI при ОКС



hs-TnI выявляет повышение тропонина раньше, «обычный» cTnI

Melanson SE Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. Am J Clin Pathol. 2007;128(2): 282-6.

Реклассификация пациентов, поступивших с ОКС, с помощью cTnT и hs-cTnT



ИМ ST

ИМ Б ST

Нестаб.стенокардия

Не кардио

При поступлении **Через 6 – 24 ч**

hs c-TnT: 99-ая процентиль - 14,0 нг/л
cTnT – пограничный уровень – 30,0 нг/л

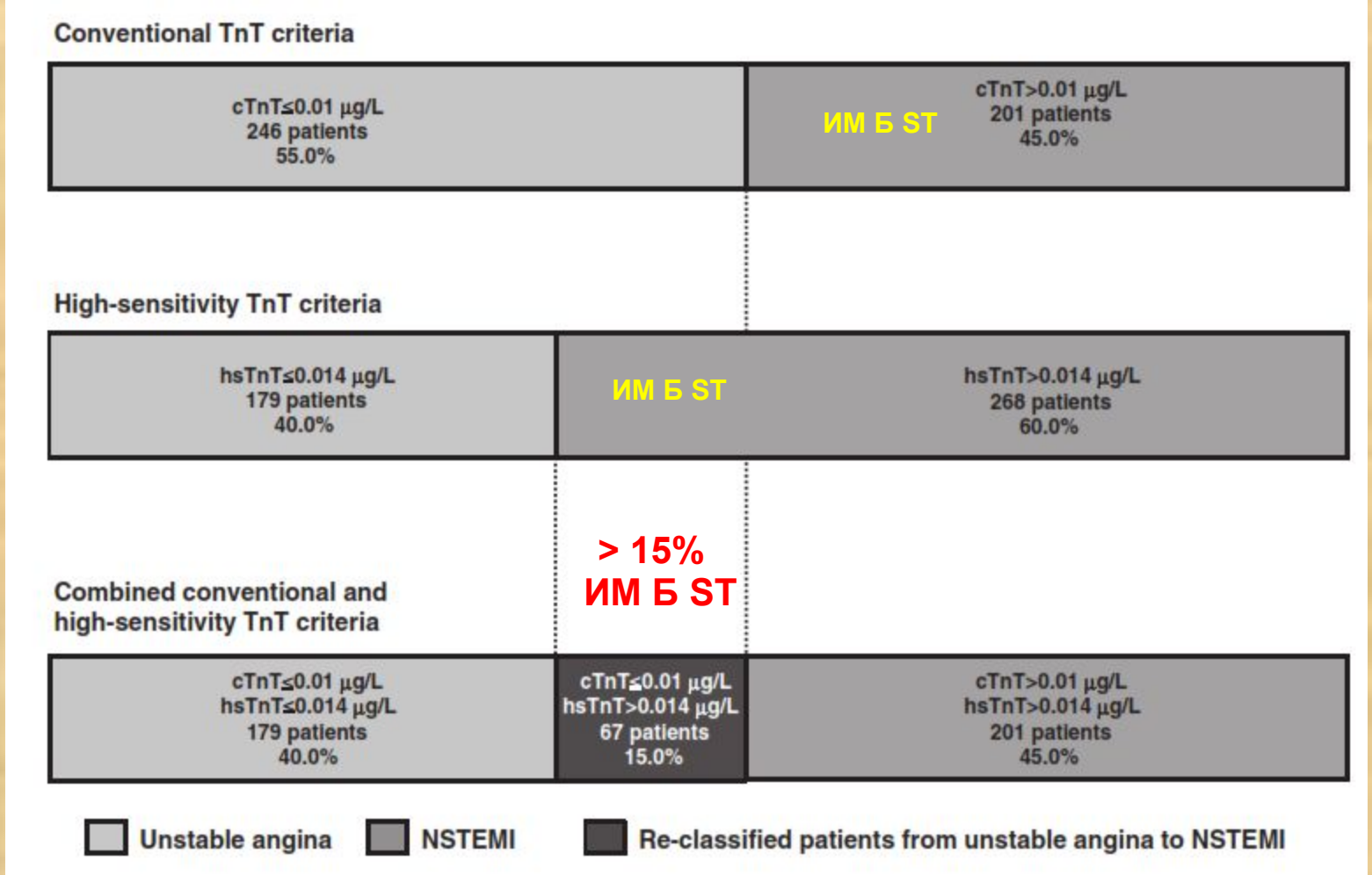
Giannitsis A et al. Analytical Validation of a High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. Clinical Chemistry 56:2 254–261 (2010)

hscTn *ре*классифицируют нестабильную стенокардию в ИМ Б ST

Нестабильная стенокардия

Нестабильная стенокардия

Нестабильная стенокардия



.

Ndrepepa G et al Comparison of prognostic value of high-sensitivity and conventional troponin T in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Clin Chim Acta. 2011;412(15-16):

,

Приведет ли внедрение в практику hs-cTn к снижению неблагоприятных исходов?

Чем ниже пограничный уровень cTnI, тем выше выживаемость после ОКС

Validation phase

1038 пациентов
Поступили с ОКС
cTnI cut off – 0,2 нг/мл
в течение 1 года
повторные ИМ или смерть
- у 7%, cTnI < 0,05
- *у 39% - cTnI 0,05 – 0,19*
- у 24% cTnI > 0,20.

Implementation phase

1054 пациентов
Поступили с ОКС
hs-cTnI cut off – 0,05 нг/мл
в течение 1 года
повторные ИМ или смерть:
- у 5 % с hs cTnI < 0,05
- *у 21% с hs cTnI - 0,05 – 0,19%.*
- у 24% с hs cTnI > 0,20.

Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

Снижение диагностического уровня hs cTnI повышает количество диагностируемых ИМ на 47%

2092 пациента, подозрение на ОКС

hs cTnI < 0,012 (мкг/л) - 988, (47%),

0,012 – 0,049 352, (17%),

> 0,050 мкг/л 752, (36%).

hs cTnI Abbott ARCHITECT

99-ая процентиль – 0,012: CV = 20,8%

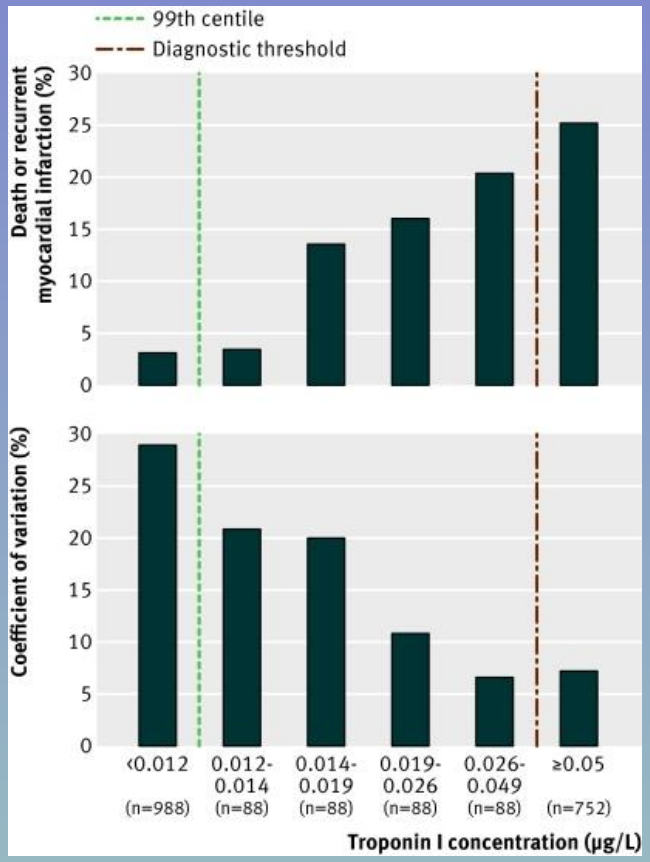
Cut off – 0,050, CV = 7,2

При hs cTnI 0,012 – 0,049

Риск неблагоприятных исходов (летальность, повторные ИМ в течение 1 года) – 13%,

При < 0,012 – 3%, (отношение рисков 4,7)

«Снижение диагностического уровня до 99ой процентили повышает количество выявленных лиц с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%»



Mills NL et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. BMJ. 2012 Mar 15;344:e1533. doi: 10.1136/bmj.e1533.

Основное клиническое значение высокочувствительных тропонинов

Пациенты, которые с помощью «обычных» тропонинов диагностировались, как имеющие нестабильную стенокардию, - при повышенных уровнях hs-cTn будут диагностированы, как имеющие ИМ Б ST, что, при проведении адекватного вмешательства, снизит количество неблагоприятных исходов в 1,9 – 2,6 раза.

Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

Celik S et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy. Clin Res Cardiol. 2011 Jul 27

Алгоритмы измерения hs-cTn и интерпретации результатов

Как отличить ишемическое повышение тропонина от повышения, вызванного другими причинами?

Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван:
- стабильными заболеваниями коронарных артерий;
- хронической сердечной недостаточностью;
- нестабильной стенокардией и др. причинами;
то при серийных измерениях уровни hs-cTn повышаться *не* должны

При *серийных* измерениях повышение уровня hs-cTn (выше 99-ой процентили) *четко указывает на ИМ Б ST.*

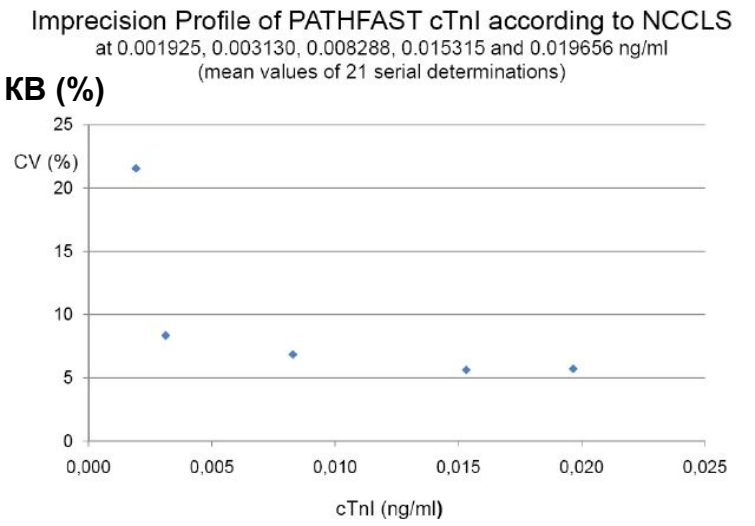
fppt.com

Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония

Иммунохемилюминисцентный Экспресс – анализатор PATHFAST®

Точное количественное измерение в цельной крови, сыворотке и плазме за 17 минут

hs-cTnI PATHFAST: аналитические характеристики



При 0,002 нг/мл CV < 10%
отличное значение!

hsTnI - высокочувствительный тропонин,

диапазон 2,0 – 50 000 нг/л, CV< 10%,

hs СРБ - высокочувствительный СРБ,

ККМБ, Миоглобин, NT-proBNP, Д-димер

Пресепсин – новый маркер сепсиса

ХГЧ – диагностика беременности в критических состояниях

Один анализ – один картридж

Одновременное измерение – 6 картриджей

hs cTnI 99-ая процентиль – 20 нг/л

Диагностика ИМ без элевации ST сегмента
с помощью высокочувствительного измерения Тропонина I PATHFAST

Рабочий диагноз → Сердечная боль, подозрение на ОКС

ЭКГ → Без элевации ST-сегмента

PATHFAST TnI, при поступлении
- >0,02 нг/мл
- <0,02 нг/мл

PATHFAST cTnI, через 3-6 ч
- >0,02 нг/мл
- >0,02 нг/мл или динамика > 30%
- <0,02 нг/мл

PATHFAST cTnI, через 6-9 ч
- >0,02 нг/мл + динамика > 30%
- >0,02 нг/мл или динамика > 30%
- <0,02 нг/мл

Окончательный диагноз
- ИМ без элевации ST сегмента
- Исключение ОКС

fppt.com

измеряешь высокочувствительные кардиомаркеры?

fppt.com

STARBUCKS
COFFEE

Современные тенденции оценки цереброваскулярного риска у нормолипидемических лиц

fppt.com

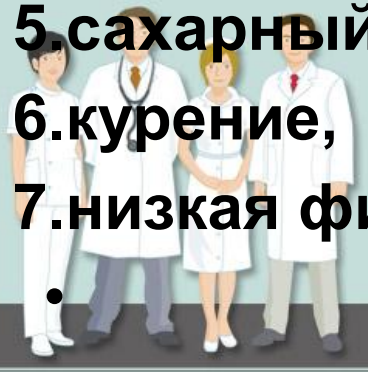
В чем проблема?

- Примерно 40-60% окклюзивных атеросклеротических сердечно-сосудистых событий впервые проявляются сразу как ИМ или как внезапная смерть и предшествующих настораживающих симптомов не имеют.
- Среди всех исследованных пациентов с установленными ССЗ у 62% мужчин и у 42% женщин их первой манифестацией были именно инфаркты и внезапная смерть.

fppt.com

Некоторый оптимизм в решение проблемы оценки сердечно-сосудистых рисков вселили результаты исследования Framingham Risk Study (FRS). Это исследование выявило, что основными факторами, связанными с повышенным десятилетним риском ИМ и кардиальной смерти являются:

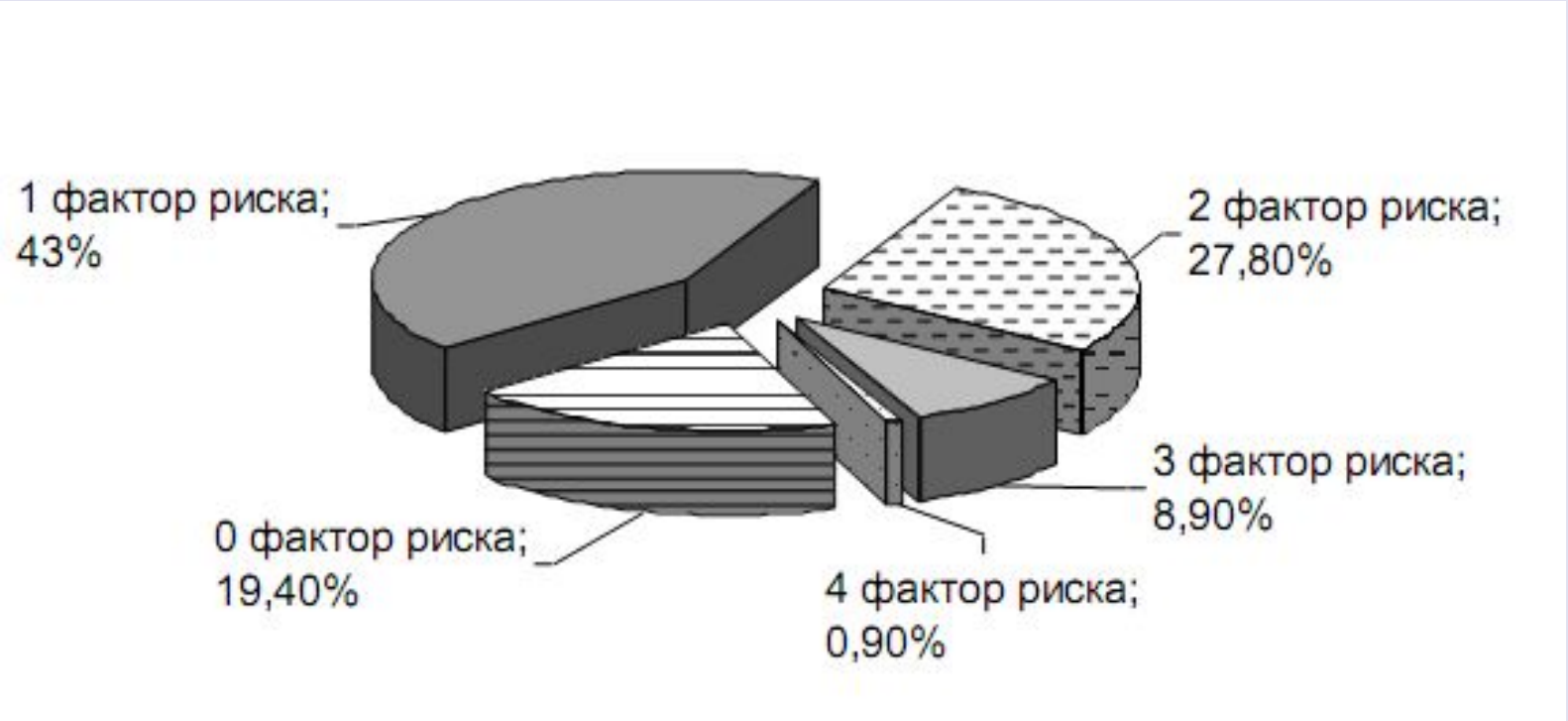
1. **гипертензия,**
2. **высокий общий холестерин,**
3. **низкий уровень ЛПВП,**
4. **ожирение,**
5. **сахарный диабет,**
6. **курение,**
7. **низкая физическая нагрузка.**



fppt.com

Дальнейшие исследования показали, что оптимизм, связанный со шкалой FRS был несколько преждевременным…

При исследовании 87869 пациентов с уже установленными заболеваниями коронарных артерий обнаружилось, что 19,4% из них вообще не имеют ни одного из четырех главных факторов риска (гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, диабет), 43% имеют только один фактор, 27,8% - два фактора, 8,9% – 3 фактора и только 0,9% - 4 фактора риска.



Примерно 35% случаев ССЗ происходят при О-ХС <5,17 ммоль/л

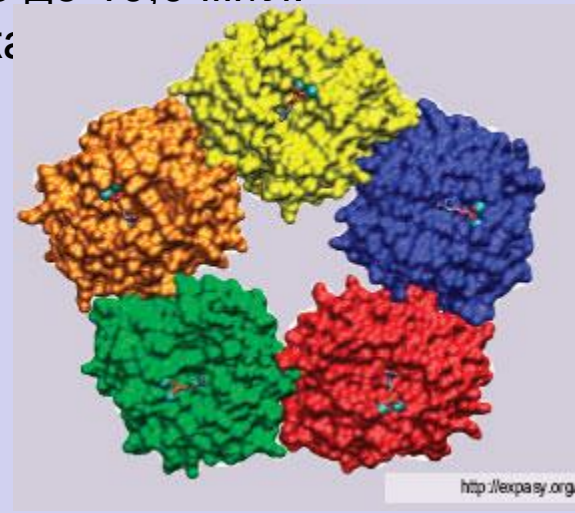
- Таким образом, диагностическому значению маркеров липидной панели можно доверять только тогда, когда они патологические.
- Когда они нормальные это не свидетельствует о том, что атеросклероза и риска ССЗ нет.

fppt.com

СРБ

Центральный компонент двух типов воспалительных процессов:

1. <u>острого воспалительного процесса</u>, связанного с системными инфекциями или с некрозом тканей. В этих случаях концентрация СРБ в сыворотке возрастает в острофазном воспалительном диапазоне: от 10 мг/л и выше (иногда до 1000 мг/л) и является показателем тяжести системного воспаления;
2. **<u>вялотекущего воспалительного процесса, происходящего в эндотелии, связанного с атерогенезом</u>** и, как правило, не связанного с инфекциями. В этих случаях концентрация СРБ возрастает в высокочувствительном диапазоне: от 0,05 до 10,0 мг/л. Высокочувствительное измерение СРБ обозначается ка sensitive – высокочувствительный)



hsСРБ , будучи центральным компонентом неспецифического (врожденного) иммунитета индуцирует воспалительный процесс в эндотелии.

Согласно современным представлениям, в большинстве случаев:

1) атерогенез инициируется окислительным стрессом, связанным с активацией неспецифического иммунитета и образованием активных форм О2, в результате чего,
2) происходит окислительная модификация ЛПНП и
3) СРБ белок «опознает» окисленный ЛПНП (о-ЛПНП) как «чужеродное» соединение, связывается с ним и инициирует,
4) поглощение о-ЛПНП макрофагами,
5) образование (из макрофагов, нагруженных о-ЛПНП), холестериновых бляшек,
6) их дестабилизация и их разрыв, вызывающий тромбоз.

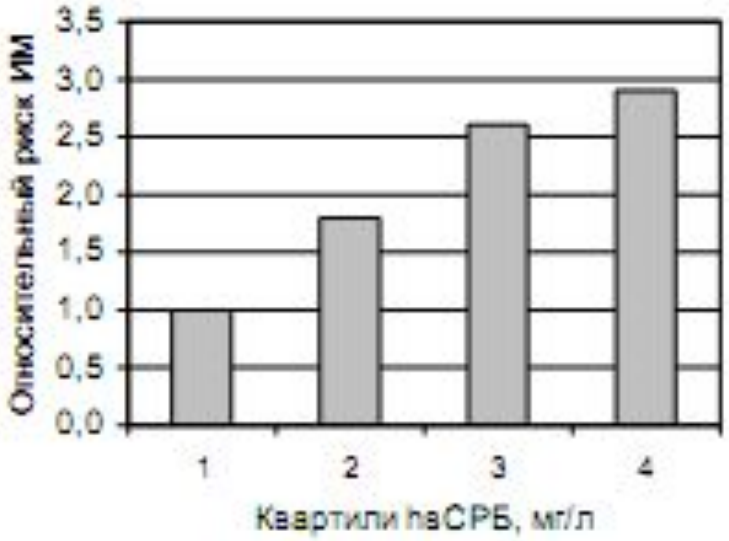
fppt.com

- Все это сопровождается повышением циркулирующих концентраций hsСРБ, измеряемым в высокочувствительном диапазоне (0,05-10,0 мг/л).
- Более того, непосредственно в местах атеросклеротических повреждений происходят синтез и секреция hsСРБ, что повышает его локальные концентрации гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме, что ведет к: 1) про-атерогенным, 2) провоспалительным и 3) про-коагуляционным эффектам.
- «Чем выше hsСРБ – тем глубже дисфункция эндотелия»

fppt.com

Повышенный hsСРБ выявляет сердечно-сосудистые риски при отсутствии гиперхолестеринемии

Проведены десятки широкомасштабных проспективных исследований, в которых установлено, что у практически здоровых лиц повышенные циркулирующие уровни hsСРБ (мг/л) связаны с повышенными рисками середчно-сосудистых и цереброваскулярных событий.



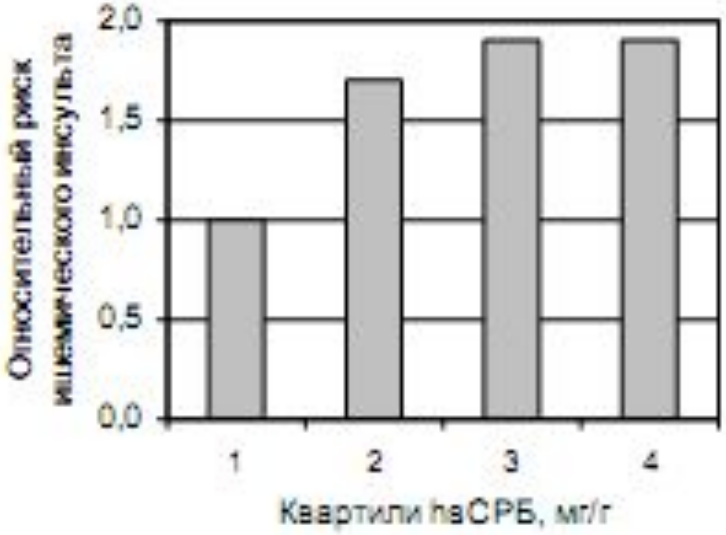


Рис. 3. Уровни hsСРБ (мг/л, квартиль 1: <0,55; квартиль 2: 0,56–1,14; квартиль 3: 1,15–2,10; квартиль 4: > 2,11) и относительный риск ИМ и ишемических инсультов у нормолипидимических индивидов (19).

Итак, если у нормолипидемических лиц повышенный уровень ≥ 2 мг/л hsСРБ действительно свидетельствует о ранних стадиях развития ССЗ, не является ли это показанием для назначения профилактической терапии?

fppt.com

Как оказалось, статины снижают уровни hsСРБ независимо от их влияния на уровни липидов.

Означает ли это, что статины могут снизить исходно повышенные уровни hsСРБ у лиц с нормальными уровнями холестеринов?

5742 пациента в течение 5 лет с целью первичной профилактики ОКС получали ловастатин, который, в итоге, снизил уровни СРБ на 14,8%, притом независимо от изменения уровней липидов. Авторы сделали вывод, что «терапия статинами может быть эффективной для первичной профилактики коронарных событий у лиц с относительно низкими уровнями липидов, но с повышенным уровнем СРБ».

fppt.com

Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)

4 года наблюдались лица, не имевшие ни известных ССЗ, ни повышенных уровней ЛПНП. Исследование показало, что лица, с ЛПНП < 3,36 ммоль/л и СРБ ≥ 2 мг/л имели риск ССЗ, составляющий 11% (в течение 6,9 лет, повышающийся на 1,57% в год).

Наибольший риск имели лица с одновременно повышенным hsСРБ ≥ 2 мг/л и ЛПНП > 3,36 ммоль/л.

В целом, авторы заключили: «уровень СРБ ≥ 2 мг/л может применяться для решения начать терапию розувастатином с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у мужчин старше 50 лет и у женщин старше 50 лет, которые имеют один дополнительный фактор риска и не имеют манифестируемой гиперлипидемии».

fppt.com

Насколько эффективной будет такая превентивная терапия?

В течение четырех лет наблюдались 17802 практически здоровых лица, исходный уровень их ЛПНП в среднем составлял 2,72 ммоль/л, а концентрация hsСРБ > 2,0 мг/л. Половина данной когорты получала розувастатин (20 мг в день), контрольная группа – плацебо. У получавших розувастатин, снизились:

на 54% количество ИМ,

на 48% количество инсультов,

на 46% необходимость реваскуляризации артерий,

на 43% тромбоэмболия вен,

на 20% смертность от всех причин.

fppt.com

А при более низком исходном уровне ЛПНП будет ли повышенный hsСРБ показанием для терапии статинами?

1. Для ответа на этот вопрос в другом наблюдении участвовало 15548 практически здоровых лиц, исходный средний уровень ЛПНП был >/=1,8 ммоль/л, а hsСРБ >/=2 мг/л. Розувастатин снижал количество сосудистых событий на 55%.

2. Более того, в группе с исходным ЛПНП <1,8 ммоль/л и hsСРБ <2 мг/л розувастатин снижал количество сосудистых событий на 62%

fppt.com

Исследование PROVE IT-TIMI

Наблюдались 4162 пациента с ОКС, которые в течение 24 месяцев получали аторвастатин – по 40 («группа 40») или 80 мг («группа 80») в день. В течение наблюдения цереброваскулярные события произошли у 1,9% в «группе 80» и у 2,1% в «группе 40».

1. Уровни компонентов липидного профиля у пациентов, перенесших цереброваскулярные события и у пациентов, таковых не имевших их, не отличались.

2. Однако у пациентов, перенесших указанные события и таковых не имевших уровни hsСРБ на тридцатый день и через 4 месяца составляли 2,7 против 1,9 мг/л и 2,4 против 1,7 мг/л соответственно. Уровни hsСРБ на тридцатый день были предиктором цереброваскулярных событий (после поправок на возраст, на развитие фибрилляции предсердий, на диабета и на предшествовавшие ССЗ).

3. Авторы полагают, что «достижение целевых уровней ЛПНП не влияет на риск цереброваскулярных событий, в противоположность этому снижение уровня СРБ снижает риск инсульта или транзиторных ишемических атак, что еще раз указывает на связь воспаления и цереброваскулярных событий»

fppt.com

Итак, у нормолипидемических лиц hsСРБ ≥ 2 мг/л – основание для назначения профилактической терапии.

И, наверное, всем им следует действительно назначать статины?

fppt.com

- Итак, согласно текущим рекомендациям JUPITER в США количество лиц, для которых может быть рекомендована превентивная терапия статинами составляет: мужчин от 60 лет и старше – 3,9 млн., женщин от 60 лет и старше – 2,6 млн., итого – **6,5 млн**.

fppt.com

New York Times:

«С благословления правительства фармацевтический гигант расширит рынок своего лекарственного холестеринового препарата крестор (коммерческое название розувастатина) на новую категорию потребителей за счет назначения этого препарата миллионам людей, у которых нет проблем с холестерином.

The New York Times

Copyright © 2004 The New York Times — NEW YORK, FRIDAY, MAY 28, 2004

Weekend — FINE ARTS LEISURE — FAMILY FARE

Laurel Graeber

The Other Sides Of Seuss

SoHo has recently become the habitat for some extraordinarily rare species, including the Tufted Gustard, the Two-Horned Drouberhannis, the Blue Green Abelard and the Andulovian Grackler. These odd animals, some liberated from a chicken coop in upstate New York, have hardly ever been glimpsed in Manhattan or, for that matter, anywhere else. And to think that I saw them on Broome Street.

Such wild creatures originated not in some far-flung continent but in the imagination of Theodor Seuss Geisel, better known as Dr. Seuss. Carved in wood, these 1930's sculptures are in "The Art of Dr. Seuss," a show at the Animazing Gallery.

Dr. Seuss the sculptor? This display also features Dr. Seuss the advertising genius, Dr. Seuss the magazine illustrator, Dr. Seuss the political cartoonist and Dr. Seuss the Surrealist, as well as sketches from his beloved children's books. (The Cat in the Hat will greet children at the show tomorrow through Monday, from 11 a.m. to 6 p.m.) Much of the art has never been exhibited before.

"He was a private person and not a very confident man," said Heidi Leigh, the gallery's director. "He knew that with his children's books and in the advertising arena he was successful. I think he didn't dare to expose himself as a fine artist."

An example of his self-effacement is "Man Who Made an Unwise Purchase," a colorful painting of a Chaplinesque fellow carrying on his shoulder a huge, yellow, unmistakably Seussian bird. "What the painting is about is the 18th publisher, who bought his first book," Ms. Leigh said. That tale, "And to Think That I Saw It on Mulberry Street," had been rejected by 17 others.

But Dr. Seuss *was* self-assured in his political views. Complementing his ad campaign for bug repellent is a 1942 illustration of Uncle Sam administering "mental insecticide" to a startled man, blasting a "racial prejudice bug" out of the man's ear.

The show even includes a bit of bawdy doggerel and a few nudes. But don't worry: Dr. Seuss's illustrations for his book "The Seven Lady Godivas" are no more anatomically correct than Barbie dolls. But they are much more Rubenesque and have something Mattel's creations don't: a sense of humor.

"The Art of Dr. Seuss," through June at Animazing Gallery, 461 Broome Street, near Greene Street, SoHo, (212) 226-7374. Free.

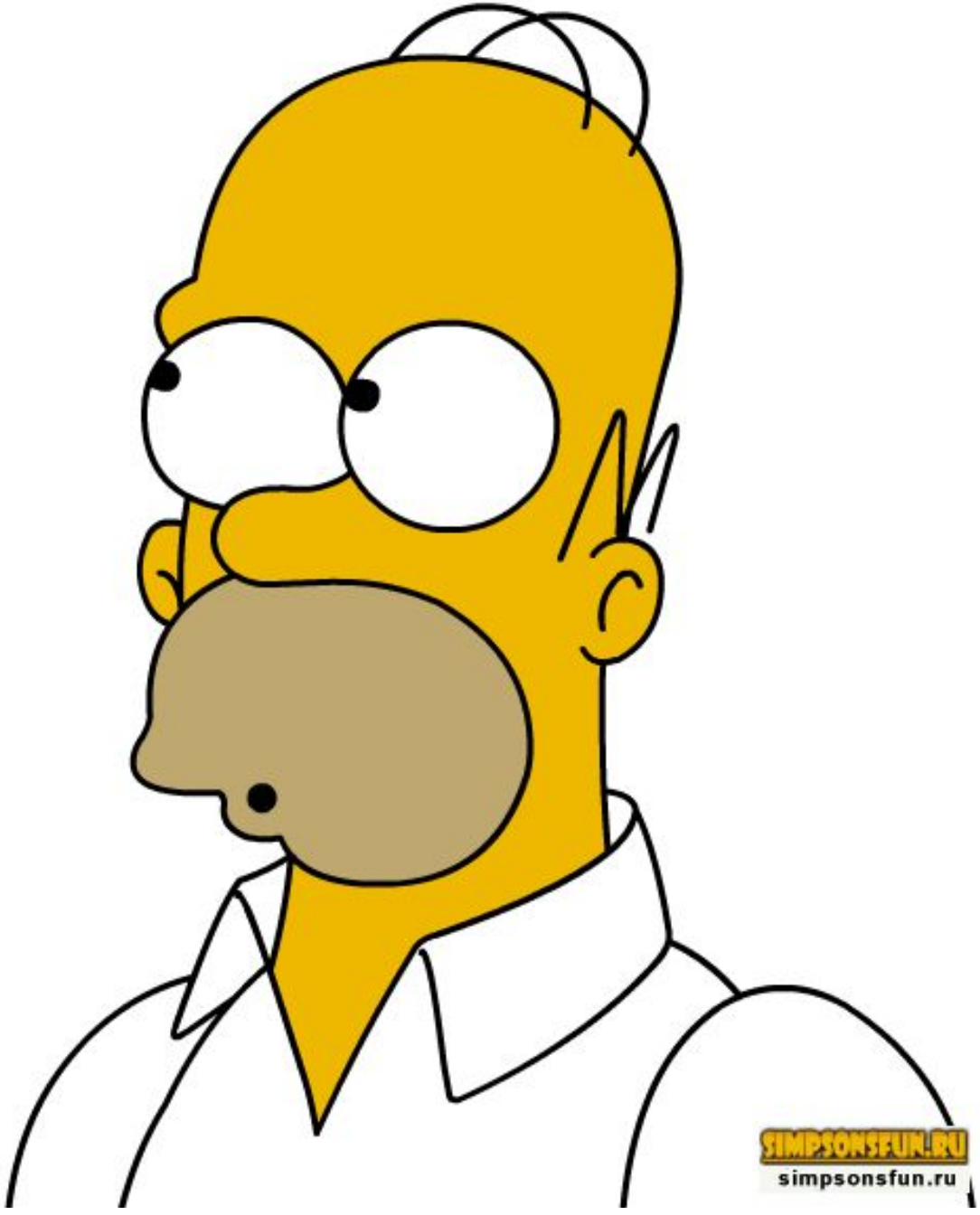
Douglas Bening/® & © 1995 Dr. Seuss Enterprises, L.P.; all rights reserved

"The Mulberry Street Unicorn," from "The Art of Dr. Seuss."

New York Times:

В этой стране критериям такого назначения статинов соответствует 6,5 млн. лиц, не имеющих проблем с холестерином, ни признаков проблем с сердцем.

Это в дополнение к 80 млн., которые уже соответствуют текущим правилам терапии холестерина и половина которых сейчас принимает статины»


SIMPSONSFUN.RU
simpsonsfun.ru