СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ

Информационная брошюра для родителей и родственников детей со спинальной мышечной атрофией

Данный материал не является рекомендацией к лечению и не подменяет собой консультацию специалиста. Для получения квалифицированной медицинской консультации или помощи обратитесь к своему лечащему врачу.

ВВЕДЕНИЕ

Вы получили этот буклет, так как у вашего ребенка диагностировано редкое наследственное заболевание под названием «спинальная мышечная атрофия», сокращенно — СМА.

Диагноз СМА у вашего ребенка, несомненно, может угнетать. Вы можете волноваться о будущем ребенка и влиянии СМА на жизнь всей вашей семьи.

Важно отметить, что СМА эффективно поддается контролю, если лечение начато на ранних стадиях и в соответствии с индивидуальными особенностями течения заболевания в каждом конкретном случае.

Этот буклет создан для того, чтобы поддержать вас в общении с лечащим врачом вашего ребенка. В нем вы найдете общие сведения о СМА, симптомах заболевания и его причинах.

Забота о здоровье вашего малыша потребует много сил, но вы всегда можете обратиться к специалистам за поддержкой.

СОДЕРЖАНИЕ

04 Что такое СМА?

06 Причина СМА

08 У кого развивается СМА?

10 Тяжесть течения и симптомы СМА

12 От подозрения на СМА к диагнозу

14 Варианты лечения

16 Роль белка SMN

18 Жизнь со СМА

19 Дополнительная поддержка

20 Словарь терминов

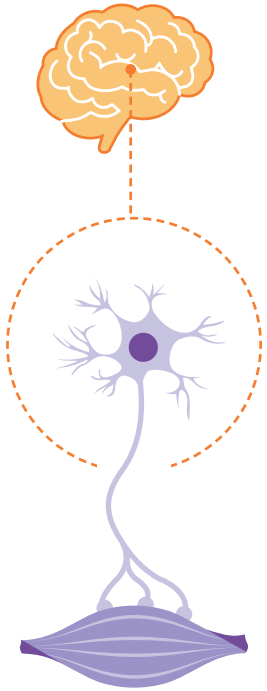
22 Список литературы

ЧТО ТАКОЕ СМА?

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — редкое генетическое заболевание, которое вызывает прогрессирующую мышечную слабость и со временем атрофию (истощение) мышц. Это происходит из-за того, что особые нервные клетки в организме под названием мотонейроны, контролирующие движение мышц, повреждаются и перестают функционировать.

У здоровых людей мотонейроны переносят сигналы от головного мозга по спинному мозгу к мышцам. Эти сигналы контролируют движения мышц.

Здоровые люди



Головной мозг
Здесь образуются сигналы для движения

Мотонейроны
Эти специальные нервы переносят сигналы от головного мозга к мышцам для контроля движения. Есть два типа мотонейронов: центральные мотонейроны, которые переносят сигналы от головного мозга к стволу мозга и спинному мозгу, и периферические мотонейроны, которые переносят сигналы от центральных мотонейронов к мышцам.

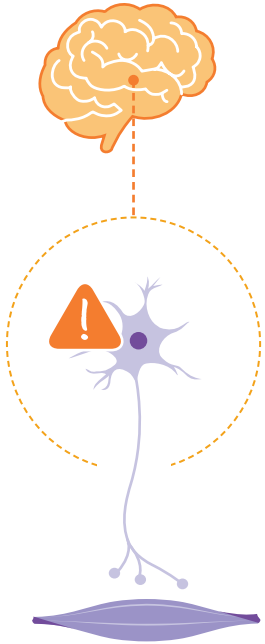
Мышцы
Мышцы сокращаются или расслабляются в ответ на сигналы, поступающие от мотонейронов. Эти сигналы приводят тело в движение.

У людей со СМА мутация приводит к повреждению периферических мотонейронов и прекращению их работы.

Когда периферические мотонейроны прекращают работать, сигналы из головного мозга больше не поступают к мышцам. Если мышцы не получают сигналы, они все больше слабеют.

При СМА страдает двигательная функция, но когнитивные способности (мыслить, обучаться, общаться) сохраняются.

Люди со СМА



Головной мозг
У людей со СМА генерируются сигналы для движения мышц.

Мотонейроны
У людей со СМА имеется мутация, которая вызывает повреждение периферических мотонейронов и прекращение их работы. Это означает, что сигналы из головного мозга не поступают по спинному мозгу к мышце.

Мышцы
Если мышцы больше не получают сигналы, приказывающие им двигаться, они могут атрофироваться и ослабевать все больше и больше.

ПРИЧИНА СМА

Здоровые люди

Белок SMN

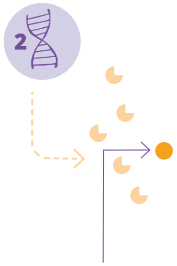
Чтобы мотонейроны могли выживать и работать надлежащим образом, организму, помимо прочего, необходим белок под названием SMN, или «белок выживаемости мотонейронов». Без белка SMN мотонейроны прекращают работу, и мышцы слабеют.

Гены *SMN*

У здоровых людей организм способен синтезировать белок SMN при участии генов, именуемых генами *SMN*.
Существует два типа гена ***SMN — SMN1 и SMN2.***

SMN1

Ген *SMN1* является основным геном, который участвует в синтезе большей части белка SMN, необходимого для надлежащей работы мотонейронов.



Функциональный белок SMN

SMN2

Хотя ген *SMN2* также участвует в синтезе белка SMN, он создает несколько вариантов этого белка, из которых только некоторые работают надлежащим образом (функциональный белок SMN). Поэтому ген *SMN2* работает как резервный для поддержания синтеза белка SMN, но самостоятельно он не может синтезировать этот белок в достаточном количестве.

Пациенты со СМА

У пациентов со СМА ген *SMN1* либо дефектный (с мутацией), либо полностью отсутствует.

Ген *SMN2* не может синтезировать достаточно функционального белка SMN, чтобы восполнить потерю гена *SMN1*. В результате при СМА не синтезируется достаточное количество функционального белка SMN для поддержания здоровья и нормального функционирования мотонейронов.

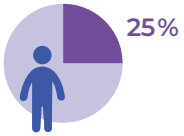
У КОГО РАЗВИВАЕТСЯ СМА?

Поскольку СМА возникает в результате дефекта (мутации) или отсутствия гена, она считается генетическим заболеванием и обычно передается по наследству.

Ребенок получает две копии каждого гена: одну от матери и одну от отца. При СМА, если одна из двух копий гена (от матери или от отца) дефектна, здоровый ген от другого родителя может обеспечить синтез достаточного количества белка SMN для полноценной работы мотонейронов.

Люди с одной здоровой копией гена *SMN1* и одной дефектной копией известны как носители, и обычно у них нет симптомов. Большинство носителей не догадываются о том, что обладают дефектным геном, пока у них не рождается ребенок со СМА.

Носителями мутации в гене *SMN1* могут быть от 1 из 20 до 1 из 58 человек.

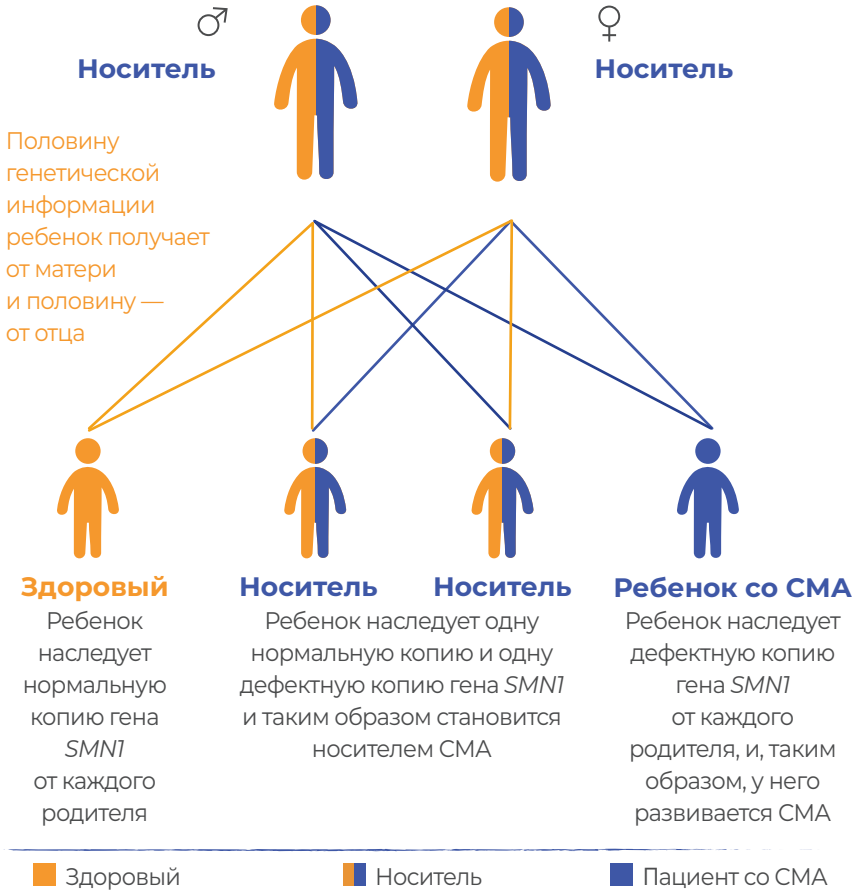


Вероятность рождения ребенка со СМА у двух родителей, являющихся носителями, составляет 25% при каждой беременности.

Согласно статистическим данным, СМА поражает от 1 из 7000 до 1 из 16000 новорожденных.

Как наследуется СМА?

СМА обычно возникает у ребенка, унаследовавшего две копии дефектного гена *SMN1* или по одной копии от каждого родителя. Этот тип наследования называется «рецессивным» и означает, что обычно оба родителя должны быть носителями, чтобы заболевание передалось по наследству.



Если в семье уже есть ребенок со СМА, существует риск того, что последующие беременности могут привести к рождению еще одного ребенка со СМА. Поэтому, принимая решение о расширении семьи, важно обсудить варианты с вашим лечащим врачом или генетиком.

ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ И СИМПТОМЫ СМА

Врач оценивает степень тяжести СМА и прогрессирование заболевания по тому, достигает ли ребенок определенных этапов моторного развития. Эти этапы включают способность ребенка:

Поднимать голову

Переворачиваться

Сидеть

Захватывать что-то рукой

Ползать

Стоять и ходить

Возраст начала появления симптомов используют для определения степени тяжести СМА. Чем раньше проявляются симптомы СМА, тем более тяжелым может быть течение заболевания. Возраст появления симптомов также используется для определения степени тяжести течения СМА. Важно понимать, что разные типы СМА проявляются в разном возрасте, и при рождении и в раннем детском возрасте ребенок может выглядеть здоровым.

Родителям стоит обращать внимание на следующие тревожные признаки.

- **У малыша слабые ручки и ножки, он с трудом удерживает голову.**
- **Его плач тихий, дыхание часто брюшное.**
- **Трудности при кормлении, малыш плохо глотает.**
- **Ребенок не переворачивается, не может сидеть без поддержки.**

При обнаружении этих признаков обязательно обратитесь к своему лечащему врачу и расскажите о трудностях, возникающих у ребенка.

Кроме того, при ранней диагностике (на основании анализа крови, взятой в рамках скрининга новорожденных) диагноз СМА может быть поставлен и при отсутствии внешних проявлений заболевания.

СМА является заболеванием с разнообразными проявлениями и широким диапазоном симптомов, которые могут варьироваться по степени тяжести

Возраст на момент возникновения симптомов	Достигнутые основные этапы развития	Симптомы
≤6 месяцев	**Неспособность самостоятельно сидеть (СМА I типа)**	Обычно симптомы **развиваются в первые месяцы после рождения** и включают: · слабое удерживание головы; · слабость в верхних и нижних конечностях; · затруднение при дыхании и глотании; · слабый кашель и крик.
18 месяцев	**Может сидеть, в некоторых случаях – стоять, не может самостоятельно ходить (СМА II типа)**	Обычно симптомы появляются **в возрасте 6–18 месяцев:** · слабость в нижних и верхних конечностях; · трудности при сидении без поддержки; · неспособность перевернуться; · замедление или отсутствие основных этапов моторного развития.
18 лет	**Самостоятельная ходьба (СМА III типа)**	Обычно симптомы развиваются в период от раннего детского возраста (>18 месяцев) до позднего подросткового возраста: · проблемы с ходьбой/подъемом по лестнице; · проблемы с равновесием; · затруднения при вставании.
	Частые симптомы при СМА II/III типа:	· затруднения при глотании и кашле; · тремор; · боль и затруднение при движениях в суставах; · искривление позвоночника.
	Самостоятельная ходьба во взрослом возрасте (СМА IV типа)	Симптомы не развиваются до наступления взрослого возраста. У людей с этой формой СМА обычно имеется небольшая мышечная слабость без затруднений дыхания.

ОТ ПОДОЗРЕНИЯ НА СМА К ДИАГНОЗУ

Подтверждение диагноза СМА требует генетической диагностики

При подозрении на СМА проводится генетическая диагностика: исследование небольшого количества крови показывает, имеет ли ген *SMN1* дефект (мутация в гене *SMN1*) или он полностью отсутствует (делеция *SMN1*). Также лаборатория может проверить имеющееся количество копий гена *SMN2*.

Как проходит генетическая диагностика

Кровь

При подозрении на СМА выполняется анализ крови. Достаточно нескольких капель, чтобы провести анализ.

Анализ

Исследование показывает, имеет ли ген *SMN1* дефект (мутация *SMN1*) или он полностью отсутствует (делеция *SMN1*). Также можно исследовать количество копий гена *SMN2*.

Результат

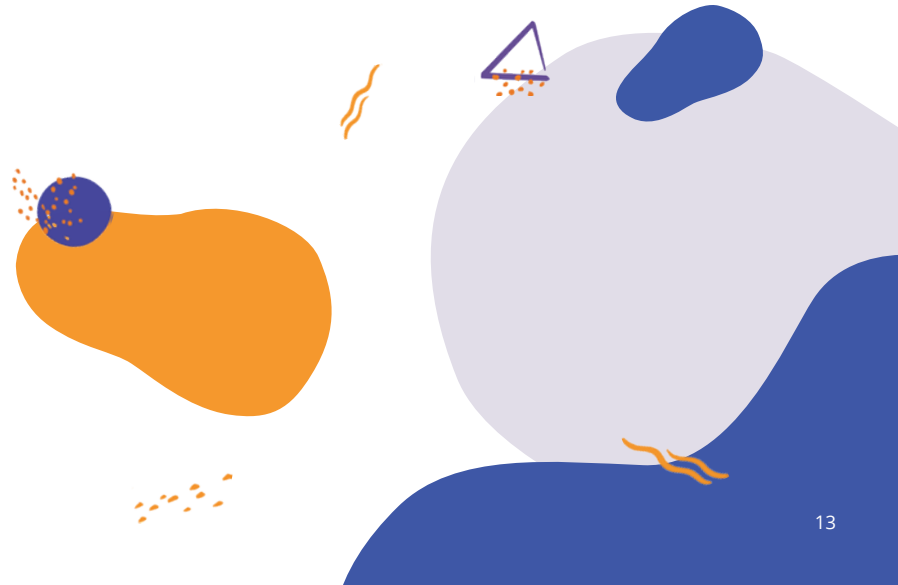
При подтверждении наличия мутации в гене *SMN1* ставится диагноз СМА.

Расширенный неонатальный скрининг новорожденных (РНС)

В России всем новорожденным проводят скрининг на 36 наследственных заболеваний. В их число входит и СМА. Для взятия анализа необходимо согласие законного представителя, чаще всего это мать, потому что кровь из пятки новорожденного берут на 2-7 сутки жизни, когда ребенок еще находится в роддоме. Если в рамках РНС будет выявлено заболевание, в частности СМА, семью направят на дополнительные обследования.

Соглашаясь на рекомендованные врачом анализы, родители дают ребенку шанс получить необходимое лечение как можно скорее, до проявления симптомов опасных инвалидизирующих заболеваний.

При подозрении на СМА действуйте быстро, чтобы не упустить время. Задавайте вопросы лечащим врачам вашего ребенка, которые помогут вам сделать необходимые шаги.



ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лекарственная терапия

Благодаря последним научным достижениям стали доступны различные варианты лечения СМА. Механизм действия всех препаратов для лечения СМА направлен на обеспечение продукции белка SMN.

Дополнительные поддерживающие методы терапии СМА

- Вентиляционная поддержка дыхания во время сна
- Удаление секрета из дыхательных путей
- Физическая терапия
- Нутритивная поддержка и питание
- Ортопедическое лечение
- Профилактика инфекций дыхательных путей

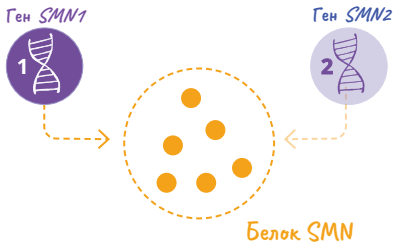
Важно обсудить со своим лечащим врачом, какие методы лечения и поддержки вашего ребенка будут для него наилучшими.

РОЛЬ БЕЛКА SMN

Здоровые люди: движение мышц зависит от многих факторов

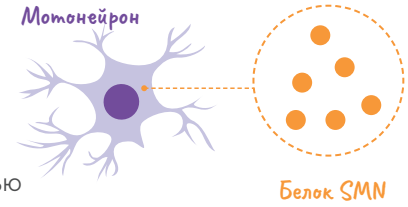
Гены *SMN* (гены выживаемости мотонейрона) синтезируют белок SMN

У здоровых людей гены *SMN* синтезируют белок под названием SMN. Существует два типа гена *SMN*: основной ген *SMN1* и резервный ген *SMN2*.



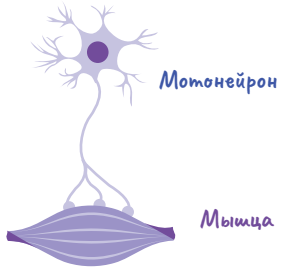
Белок SMN жизненно необходим мотонейронам для нормального функционирования и выживания

SMN1 – основной ген, кодирующий продукцию полностью функционального белка SMN.



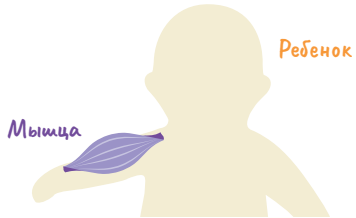
Мотонейроны проводят сигналы для движения мышц

Особые типы нервных клеток под названием мотонейроны проводят сигналы движения из головного мозга к спинному мозгу (центральные мотонейроны) и мышцам (периферические мотонейроны).



Мышцы двигаются в ответ на сигналы, полученные из головного мозга

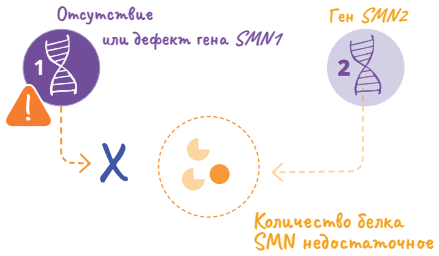
Мышцы здоровые и сильные.



Пациенты со СМА: в результате наследственного заболевания развивается мышечная слабость из-за недостаточной выработки белка SMN

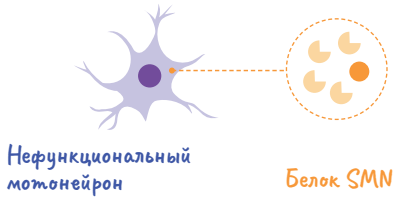
Ген *SMN1* дефектный или отсутствует

Из-за дефекта или отсутствия гена *SMN1* не синтезируется достаточное количество белка SMN. Резервный ген *SMN2* не может синтезировать достаточное количество белка SMN самостоятельно.



Мотонейронам недостаточно белка SMN

Для нормального функционирования и выживания мотонейронам необходимо достаточное количество белка SMN.

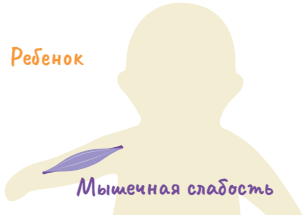


Повреждение мотонейронов

Периферические мотонейроны, идущие от спинного мозга к мышцам, повреждаются и не могут проводить сигналы от головного мозга к мышце.

Мышцы не двигаются, так как не получают сигналы от головного мозга

Мышцы атрофируются и все больше ослабевают.



ЖИЗНЬ СО СМА

Ребенок с диагнозом СМА нуждается в регулярном наблюдении у врачей разных специальностей и системной реабилитации – независимо от тяжести симптомов. На приеме у врача обязательно рассказывайте о своих наблюдениях и задавайте волнующие вас вопросы. Если вам не до конца понятны слова или рекомендации врача, всегда обращайтесь за дополнительными пояснениями.

Получить больше информации по реабилитации, ортопедической помощи, дыхательной и нутритивной поддержке, профилактике нарушений, выбору средств технической реабилитации вы можете на сайте **физикаСМА.рф**

Чтобы читать статьи на сайте, не нужны медицинское образование или специальные знания. Помимо статей, ресурс проиллюстрирован схемами, рентгеновскими снимками и видео. Информация подобрана на основании рекомендаций Минздрава РФ и опыта российских и зарубежных специалистов.

Важно: любые занятия или процедуры должны быть назначены и проводиться специалистом. Не приступайте к реабилитации в домашних условиях без консультации с врачом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА

Важно помнить, что вы не одиноки: по всему миру есть семьи, которые тоже через это проходят. Существуют международные и российские пациентские организации, которые могут помочь вам больше узнать о СМА, а также связаться с другими семьями, которые столкнулись со СМА.

Эта организация готова поддержать вас и вашу семью.

СЕМЬИ СМА

Благотворительный фонд помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семьи СМА» — российская пациентская организация, объединяющая российские семьи с диагнозом СМА и оказывающая информационную и социальную поддержку.

Если вы или ваш близкий человек столкнулись со СМА, вы можете обратиться в фонд за информацией о заболевании и помощью. Сотрудники фонда помогут минимизировать трудности, преодолеть изолированность, добиться реализации права на комфортную и качественную жизнь.

Сайт: f-sma.ru. E-mail: info@f-sma.ru, family@f-sma.ru
Тел.: +7 (495) 544 49 89

СМА СЕМЬИ

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Атрофия

Атрофия означает истощение или убыль. Мышца, которая истощается, называется атрофированной мышцей.

Ствол головного мозга

Ствол головного мозга — часть головного мозга, обеспечивающая ключевые функции организма, в том числе дыхание и сон. Ствол головного мозга соединяет спинной мозг с остальными отделами головного мозга.

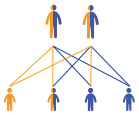
Гены

Наборы информации, которая сообщает организму, как создавать белки. Гены существуют парами; одна копия наследуется от каждого из родителей.

Генетическое изменение

Изменение гена (из-за дефекта или мутации в генетическом коде) или его полное отсутствие.

Генетическое заболевание



Патологическое состояние, вызванное дефектом или отсутствием гена или генов. Генетические заболевания являются наследуемыми. СМА — пример генетического заболевания.

Генетическая диагностика

Анализ крови, показывающий отсутствие или дефект рассматриваемого гена. При СМА существует два типа генетической диагностики. Первый тип показывает отсутствие или дефект гена *SMN1* и используется для диагностики СМА. Второй тип диагностики показывает, сколько существует копий гена *SMN2*.

Мотонейрон

Это особые нервные клетки, которые переносят сигналы от головного мозга к мышцам для контроля движения. Есть два типа мотонейронов: центральные мотонейроны, которые переносят сигналы от головного мозга к стволу мозга и спинному мозгу, и периферические мотонейроны, которые переносят сигналы от центральных мотонейронов к мышцам.

Белки

Белки являются важными молекулами, задействованными почти во всех функциях организма. Белки помогают строить клетки организма, а также помогают клеткам транспортировать и синтезировать важные вещества, восстанавливаться и выживать.

Спинальная мышечная атрофия, СМА

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это редкое заболевание, которое приводит к постепенному ослаблению мышц по причине того, что особые нервные клетки в организме под названием мотонейроны, контролирующие движение мышц, перестают работать. Мотонейроны повреждаются и перестают функционировать, поскольку они не получают достаточного количества белка SMN.

Ген *SMN1*

Ген *SMN1* является основным геном *SMN*, который синтезирует белок SMN, необходимый для правильной работы мотонейронов. У людей со СМА обе копии этого гена дефектны или отсутствуют. Это означает, что клетки организма не могут синтезировать достаточно белка SMN.

Ген *SMN2*

Ген *SMN2* работает как резервный для поддержания синтеза белка SMN. Ген *SMN1* синтезирует функциональный белок SMN только в небольших количествах.

Белок SMN

Белок SMN, или белок выживаемости мотонейронов, жизненно необходим мотонейронам для правильной работы и выживания. При недостаточном количестве белка SMN нейроны повреждаются и перестают функционировать. Белок SMN синтезируется организмом с помощью гена *SMN*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Anderton R.S. and Masatglia F.L. Expert Rev Neurother. 2015; 15(8): 895-908.

AveXis (2020 г.). Золгенсма® (онасемноген абепарвовек), листок-вкладыш с информацией для пациентов. Май 2020 г.

Biogen (2020 г.). Спинраза® (нусинерсен), листок-вкладыш с информацией для пациентов. Март 2020 г.

Bonaldo P. and Sandri M. Dis Model Mech. 2013: 6(1): 25-39. Brook M.S., et al. Acta Physiol. 2016; 216(1): 15-41.

Chabanon A., et al. PLoS One. 2018; 13(7). doi: 10.1371/ journal.pone.0201004.

Colella P., et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018; 8: 87-104.

Coovert D.D., et al. Hum Mol Genet. 1997; 6(8): 1205-14.

Cure SMA (2020a). Жизнь с СМА. Доступно по ссылке: https://www. curesma.org/living-with-sma/. Дата обращения: август 2020 г.

Cure SMA (2020b). Носители СМА. Доступно по ссылке: https://www. curesma.org/carriers-of-sma/. Дата обращения: август 2020 г.

De Sanctis R., et al. Neuromuscul Disord. 2016; 26(11): 754-59.

Dimitriadi M., et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(30): E4377-86.

Finkel R.S., et al. Neurology. 2014; 83(9): 810-17.

Finkel R.S., et al. Neuromuscul Disord. 2018; 28(3): 197-207.

Glascock J., et al. J Neuromuscul Dis. 2018; 5(2): 145-58.

Govoni A., et al. Mol Neurobiol. 2018; 55(8): 6307-18.

Iglesias J.E., et al. Neuroimage. 2015; 113: 184-95.

Kennedy R.A., et al. J Foot Ankle Res. 2020; 13:10. doi: 10.1186/s13047-020-0378-2.

Kirschner J., et al. Eur J Paediatr Neurol. 2020: https://doi. org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001.

Kolb S.J., et al. Ann Neurol. 2017; 82(6): 883-91.

Kolb S.J. and Kissel J.T. Neurol Clin. 2015; 33(4): 831-46.

Kuo I.Y. and Ehrlich B.E. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(2): a006023.

Lefebvre S., et al. Cell. 1995; 80(1): 155-65.

Lin C.W., et al. Pediatr Neurol. 2015; 53(4): 293-300.

Mercuri E., et al. Neuromuscul Disord. 2018; 28(2): 103-15.

Национальный институт здоровья (National Institute for Health — NIH) (2020a). Справочник по генетике. Ваш путеводитель в понимании генетических заболеваний. Спинальная мышечная атрофия. Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/condition/spinal-muscular-atrophy#genes. Дата обращения: август 2020 г.

NIH (2020b). Справочник по генетике. Ваш путеводитель в понимании генетических заболеваний. Что такое ген? Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/gene. Дата обращения: август 2020 г.

NIH (2020c). Справочник по генетике.
Ваш путеводитель в понимании генетических заболеваний. Наследование генетических заболеваний. Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/ riskassessment. Дата обращения: август 2020 г.

NIH (2020d). Справочник по генетике. Ваш путеводитель в понимании генетических заболеваний. Генная терапия. Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/genetherapy. Дата обращения: август 2020 г.

NIH (2020e). Что такое генетическая мутация и как происходят мутации? Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/ mutationsanddisorders/genemutation. Дата обращения: август 2020 г.

NIH (2020f). Что такое белки и что они делают? Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/howgeneswork/protein. Дата обращения: август 2020 г.

NIH (2018a). Справочник по генетике.
Ваш путеводитель в понимании генетических заболеваний. Ген SMN1. Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SMN1. Дата обращения: август 2020 г.

NIH (2018b). Справочник по генетике. Ваш путеводитель в понимании генетических заболеваний. Ген SMN2. Доступно по ссылке: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SMN2. Дата обращения: август 2020 г.

Nonnenmacher M. and Weber T. Gene Ther. 2012; 19(6): 649-58.

Оксфордские словари (2020 г.). Атрофия. Доступно
по ссылке: https://www. lexico.com/definition/atrophy. Дата обращения: август 2020 г.

Prior T.W., et al. NCBI Bookshelf 2019. Available at https://www. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352. Дата обращения: август 2020 г.

Qian Y., et al. BMC Neurol. 2015; 15: 217.

Saraiva J., et al. J Control Release. 2016; 241: 94-109.

Schorling D.C., et al. J Neuromuscul Dis. 2020; 7(1): 1-13.

СМА Европа (2020a). Генетика спинальной мышечной атрофии. Доступно по ссылке: https://www.sma-europe.eu/essentials/spinal- muscular-atrophy-sma/the-genetics-of-spinal-muscular-atrophy/. Дата обращения: август 2020 г.

СМА Европа (2020b). Ассоциации пациентов со СМА
в разных странах. Доступно по ссылке: https://www.sma-europe.eu/about/our-members/our-member- organisations/. Дата обращения: август 2020 г.

Лечение НМЗ (2017 г.). Рекомендации по международным стандартам помощи при СМА 2017 г. Доступно по ссылке: https://treat-nmd.org/care- overview/2017-standards-of-care-for-spinal-muscular-atrophy- sma/the-guide-to-the-2017-international-standards-of-care-for- sma/. Дата обращения: август 2020 г.

Verhaart I.E.C., et al. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(1): 124.

Verhaart I.E.C., et al. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(1): 124. Дополнительный файл 2: Таблица S1. Доступно по ссылке: https://ojrd. biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671- 8#Sec13. Дата обращения: август 2020 г.

Wang C.H., et al. J Child Neurol. 2007; 22(8): 1027-49.

Wang D. and Gao G. Discov Med. 2014; 18(98): 151-61.

Zayia L.C. and Tadi P. Neuroanatomy, motor neuron. In StatPearls [Internet]. Доступно по ссылке: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK554616/. Дата обращения: август 2020 г.

Материал подготовлен при поддержке
ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма»
Ленинградский проспект, д. 70. Москва, 125315, Россия.
Тел: +7 (495) 967 12 70; факс: +7 (495) 967 12 68)
www.novartis.ru

11338956/ONAABE/A5/04.25/250