

Опыт коррекции ферментной терапии у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации

Максимычева Т. Ю.^{1,2,3}, Кондратьева Е. И.^{1,2}, Тлиф А. И.¹, Басова А. В.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна 24А стр 1, г. Мытищи, 141009, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, 115522 Москва, Россия)

³ Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

Резюме

Для переписки:

Максимычева
Татьяна Юрьевна
e-mail:
t.y.leus@yandex.ru

Обоснование. В последние годы большой прогресс в лечении муковисцидоза связан с применением патогенетической терапии (с 2012 года – в мировой практике, с 2020 г. в Российской Федерации). На фоне применения которой, улучшается нутритивный статус, функциональное состояние легких, однако полного восстановления нарушенных функций органов не происходит, в частности, внешнесекреторная функция поджелудочной железы восстанавливается только у детей младшего возраста при своевременном назначении таргетной терапии

Цель исследования: повышение эффективности коррекции заместительной ферментной терапии путем индивидуализированного подхода.

Методы. Обследовано 140 детей (мальчики – 81, девочки – 59) с МВ в возрасте от 1 года до 18 лет (средний возраст $12,9 \pm 4,8$ года). Исследование проведено в 2022 году в отделении муковисцидоза Научно-клинический институт детства «НИКИ детства» МЗ МО г. Мытищи (клиническая база научно-клинического отдела муковисцидоза «МГНЦ им академика Н. П. Бочкова»). Критерии включения – диагноз муковисцидоз, хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени. Критерии исключения – синдром короткого кишечника, обострение заболевания. Оценивали – дозы панкреатина в сутки

с использованием метода расчета: ЕД/г жира в пище и кишечный синдром до и после коррекции с помощью алгоритма индивидуализированного подхода расчета ферментной терапии. Период наблюдения 3 месяца

Дизайн: одноцентровое, проспективное, сравнительное

Результаты. Исследование показало, что большая часть пациентов 82 (59%) в общей группе получала менее 2000 ЕД/г жира, что меньше референсных значений (2000–4000 ЕД/г). Медиана суточной дозы составила 1500 ЕД/г жира, что можно отнести к особенностям дозирования и потребности в панкреатине в Российской педиатрической популяции пациентов с муковисцидозом. Результаты согласуются с данными последних исследований, указывающих на допустимый диапазон дозирования панкреатина 1000–4000 ЕД/г жира в пище. В ходе исследования был разработан алгоритм индивидуализированной коррекции заместительной ферментной терапии и показана эффективность данного подхода.

Заключение. При расчете панкреатина на содержание жира в пище, доза была ниже рекомендуемых значений 2000–4000 ЕД/г и составила 1500 ЕД/г, что свидетельствовало о ее несоответствии потребностям детей в ферментах и требовало индивидуальной коррекции. Это послужило основой для

EDN: IJYILZ



разработки алгоритма индивидуализированной коррекции заместительной ферментной терапии. Показана эффективность такого подхода с использованием компьютерных технологий (стационарная программа для врачей и мобильная версия для пациентов), в виде уменьшения/купирования кишечного

синдрома. Для повышения комплаентности и для обучения родителей контролю диеты и заместительной ферментной терапии целесообразно использовать компьютерные программы и мобильные приложения для расчета рациона питания и дозирования панкреатина на каждый прием пищи.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, недостаточность питания, кишечный синдром, мальабсорбция, заместительная ферментная терапия

Experience of correction of enzyme therapy in children with cystic fibrosis using computer systems and means of network communication

T. Yu. Maksimychева^{1,2,3}, E. I. Kondratyeva^{1,2}, A. I. Tlif¹, A. V. Basova¹

¹ Moscow regional consultative and diagnostic center for children, (24A Komintern str., Mytishchi, 141009, Russia)

² Research Centre for Medical Genetics; (1, Moskvorechie St., 115522, Russia)

³ Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, (2/1, Barricadnaya, Moscow, 125993, Russia)

Summary

Justification. In recent years, great progress in the treatment of cystic fibrosis has been associated with the use of pathogenetic therapy (since 2012 – in world practice, since 2020 in the Russian Federation). Against the background of the use of which the nutritional status, the functional state of the lungs improves, but there is no complete restoration of the impaired functions of the organs, in particular, the external secretory function of the pancreas is restored only in young children with the timely appointment of targeted therapy

The purpose of the study: to increase the effectiveness of correction of enzyme replacement therapy by an individualized approach.

Methods. 140 children (boys – 81, girls – 59) with MV aged from 1 year to 18 years (average age 12.9 ± 4.8 years) were examined. The study was conducted in 2022 in the Department of Cystic Fibrosis Scientific and «Research Clinical Institute

of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region» (clinical base of the scientific and clinical Department of Cystic fibrosis Research Center for Medical Genetic). Inclusion criteria – diagnosis of cystic fibrosis, chronic pancreatic insufficiency, severe. Exclusion criteria – short bowel syndrome, exacerbation of the disease. The doses of pancreatin per day were evaluated using the calculation method: units/g of fat in food and intestinal syndrome before and after correction using an algorithm of an individualized approach to calculating enzyme therapy. The observation period is 3 months

Design: single-center, prospective, comparative

Results. The study showed that the majority of 82 patients (59%) in the general group received less than 2000 U/g of fat, which is less than the reference values (2000–4000 U/g). The median daily dose was 1500 U / g of fat, which can be attributed to the peculiarities of dosing and the

Corresponding author:

Tatyana Yu.

Maksimychева

e-mail:

t.y.leus@yandex.ru

need for pancreatin in the Russian pediatric population of patients with cystic fibrosis. The results are consistent with the data of recent studies indicating an acceptable dosage range of pancreatin 1000–4000 units / g of fat in food. In the course of the study, an algorithm for individualized correction of enzyme replacement therapy was developed and the effectiveness of this approach was shown.

Conclusion. When calculating pancreatin for the fat content in food, the dose was below the recommended values of 2000–4000 units / g and amounted to 1500 units / g, which indicated that

it did not meet the needs of children in enzymes and required individual correction. This served as the basis for the development of an algorithm for individualized correction of enzyme replacement therapy. The effectiveness of this approach using computer technology (inpatient program for doctors and mobile version for patients), in the form of reduction / relief of intestinal syndrome, is shown. To increase compliance and to train parents to control diet and enzyme replacement therapy, it is advisable to use computer programs and mobile applications to calculate the diet and dosage of pancreatin for each meal.

Keywords: cystic fibrosis, children, malnutrition, intestinal syndrome, malabsorption, enzyme replacement therapy

Муковисцидоз – тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся преимущественным поражением поджелудочной железы и бронхолегочной системы. На современном этапе в диагностике и лечении муковисцидоза достигнуты значительные успехи, следствием которых стало увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. В последние годы большой прогресс связан с применением таргетной терапии (с 2012 года – в мировой практике, с 2020 г. в Российской Федерации) [1–4]. На фоне применения патогенетической терапии улучшается нутритивный статус, функциональное состояние легких [1–4], однако полного восстановления нарушенных функций органов не происходит [5]. Сообщается о восстановлении внешнесекреторной функции поджелудочной железы только у детей младшего возраста, в начале таргетной терапии в возрасте 12 мес. жизни ребенка. Показано, что уровень эластазы кала у детей в возрасте от 12 до 24 месяцев, получавших ивакафтор, улучшился, но у пациентов старшего возраста изменений практически не наблюдалось [6]. В РФ не зарегистрировано увеличения панкреатической эластазы кала, у детей, начиная с 2 лет и старше, получающих таргетную терапию. В связи с этим, вопросы оптимального дозирования заместительной ферментной терапии (ЗМФТ) остаются актуальными.

Большая часть (85–90%) детей с МВ имеют мутации в гене *CFTR* I–III классов, при этом заболевание сопровождается синдромом мальдигестии и мальабсорбции на фоне тяжелой панкреатической недостаточности [1–3]. В связи с чем, неотъемлемой частью терапии является ЗФТ [1–3]. Для расчета потребности в панкреатине, используют два метода [1–4]. Дозу панкреатических ферментов подбирают с помощью расчёта на массу тела пациента (ЕД липазы/кг) и корректируют ее на содержание жира в употребляемой пище (ЕД липазы/г жира).

Продолжаются исследования по вопросам научного обоснования расчета панкреатических ферментов на содержание жира в пище (ЕД липазы/г жира) [7–10]. Для этого учеными была использована модель липолиза *in vitro* в специальных условиях [8–10]. На основании этой теоретической модели, было проведено практическое исследование: дети с МВ (N=45) употребляли одинаковую диету и определенное количество ферментов (которая была проверена на модели *in vitro*). Эффективность проверяли с помощью коэффициента абсорбции жира (КФА) и по шкале Бристоль [8–10]. В результате КФА (Ме) находился ниже нормального уровня – 84–95% (норма от 95%) во всех исследовательских центрах. Не было связи КФА с возрастом, типом мутации и индексом массы тела (ИМТ) [8–10]. В ряде исследований, было показано, что характеристики

пищи (содержание белков, жиров, углеводов, структура и консистенция) оказывают большее влияние, чем индивидуальные характеристики пациента. [8–10]

Эти результаты подтверждают отсутствие общего критерия ЗМФТ, специалисты

указывают на прогностическую эффективность индивидуального подхода.

Цель исследования: повышение эффективности коррекции заместительной ферментной терапии путем индивидуализированного подхода

Материалы и методы

Исследование проведено в отделении муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (г. Мытищи), клинической базе научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра (МГНЦ) им. акад. Н. П. Бочкова (г. Москва). Исследование одобрено этическим комитетом «НИКИ детства МЗ МО», протокол № 2 от 22.12.2021 г.

В исследование было включено обследование 140 детей.

Дизайн исследования – одноцентровое, проспективное, сравнительное

Критерий включения:

1. дети с муковисцидозом от 1 года до 18 лет;
2. хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени (эластаза 1 кала ≤ 200 мкг/г кала);
3. подписание информированного согласия.

Критерий исключения:

1. синдром короткого кишечника;
2. обострение заболевания.

Все дети были разделены на 2 группы: основная и сравнения. Группу сравнения составили некомпетентные дети, которые не выполняли, или не полностью выполняли рекомендации. Согласно протоколу исследования и в рамках мультидисциплинарного подхода в лечении заболевания, детей осматривали во время 1 визита, до коррекции ферментной терапии и после нее, во время 2-го визита (через 3 месяца).

Всем детям диагноз был поставлен на основании диагностических критериев [1–3]. Все дети получали базисную терапию согласно стандарту и клиническим рекомендациям лечения МВ [1–3], часть из них таргетную терапию.

Антропометрические показатели, данные микробиологического посева, генетический вариант мутации в гене *CFTR*, прием таргетных препаратов получали из первичной медицинской документации.

Ферментную терапию исследовали методом анкетирования, с помощью дневников питания за 3 дня с указанием дозы панкреатина в сутки и на каждый прием пищи.

Дозу панкреатина считали адекватной, при сочетании нескольких критериев: рекомендуемая доза 2000–4000 ЕД/г жира в сутки [1–4], отсутствие нейтрального жира в кале по данным копрологии, частота стула в сутки не более 3-х раз для детей младшего возраста и не более 2-х раз для старшего возраста, характер стула – оценивали по шкале Бристоль [11] (табл. 1).

При оценке ферментной терапии использовали компьютерную программу «Мониторинг ферментной терапии при муковисцидозе» для врачей, которая разработана в рамках НИОКТР: 122013100176–0 в «НИКИ детства МЗ МО».

Метод заключался в том, что пациентов просили заполнить дневник питания за 3 дня, включая 1 выходной, в который записывали все приемы пищи и количество панкреатина

Характеристика стула /баллы	Частота стула (количество в день)	Консистенция стула (бристольская шкала)	Нейтральный жир в копрограмме	Выпадение прямой кишки
1	1–2	тип 4	нет	нет
2	2–3	тип 5	есть	нет
3	более 3	тип 6	есть	есть

Таблица 1
Оценка кишечного синдрома (баллы)

на прием пищи. Данные анкет вводили в программу, автоматически рассчитывались показатели химического состава рациона питания, в том числе содержание жира в каждом приеме пищи.

Затем всем детям, без исключения, проводили коррекцию (перераспределение) суточной дозы панкреатина, с учетом фактического содержания жира в рационе. Эталонными значениями при оценке потребности в ферментной терапии детей с МВ служили российское и зарубежные практические рекомендации [1–4].

Детям, которые получали ЗМФТ в рекомендуемых референсных пределах и не имели кишечного синдрома (1 балл по шкале, табл. 2) проводили перераспределение суточной дозы панкреатина путем расчета ЕД липазы на грамм жира пищи. При наличии кишечного синдрома 2 балла и более (табл. 2) проводили увеличение суточной дозы и ее перераспределение.

Детям, которые получали ЗМФТ вне рекомендуемых референсных значений, оценивали степень кишечного синдрома: при наличии 1 балла (табл. 1) – только перераспределение панкреатина путем расчета ЕД липазы на грамм жира пищи, при наличии 2 баллов по шкале (табл. 2) проводили

увеличение и перераспределение суточной дозы панкреатина.

С целью облегчения расчетов дозы заместительной ферментной терапии на каждый прием пищи, с учетом содержания жира в блюдах и продуктах (ЕД/г жира), пациентов в домашних условиях обучали проводить расчеты с помощью мобильного приложения «Мониторинг ферментной терапии при муковисцидозе. Мобильная версия», которая разработана в рамках НИОКТР: 122013100176–0 в «НИКИ детства МЗ МО».

Расчет панкреатина на фактическое содержание жира в пище оценивали на основании анализа клинических симптомов, купирования кишечного синдрома по бальной шкале (табл. 2).

Статистические методы проводились с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. В описательной статистике рассчитывали среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) и медиана (Me) ($Q1$ – $Q3$). Оценка соответствия распределения изученных показателей нормальному закону проведена с помощью критерия оценки закона распределения Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения при сравнении двух независимых выборок применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни

Результаты

Дети основной и сравнительной групп не имели значимых отличий по возрасту установления диагноза, по бактериальной колонизации бронхолегочной системы, панкреатической недостаточности, проявлению кишечного синдрома, наличию осложнений заболевания (полипоз носа и околоносовых пазух, сахарный диабет, цирроз печени) (табл. 2).

Исследование показало, что при расчете дозы панкреатина методом на грамм жира в пище большая часть пациентов (59%) в общей группе ($N=140$) получала менее 2000 ЕД/г жира, что меньше референсных значений (2000–4000 ЕД/г) (рис. 1). Медиана суточной дозы составила 1500 (± 630) ЕД/г жира.

Полученные данные, в частности, неадекватные дозы ЗМФТ, клинические проявления кишечного синдрома по бальной шкале послужили основой для разработки алгоритма

индивидуализированной коррекции заместительной ферментной терапии и показана эффективность данного подхода. (рис. 2).

Эффективность данного алгоритма (рис. 2) была проанализирована через 3 мес. Динамика синдрома мальдигестии и мальабсорбции в виде симптомов кишечного синдрома у детей основной и группы сравнения представлена таблице № 3

Анализ таблицы показал, что проявления кишечного синдрома при 1-м визите не отличалось между группами. При 2-м визите статистически значимо снизились проявления мальабсорбции и мальдигестии в основной группе, что показывает эффективность выбранного подхода коррекции ферментной терапии

Таким образом, разработанный алгоритм индивидуализированной коррекции

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Количество (N)	100	40
Пол (девочки), абс. (%)	43 (43)	16 (40)
Пол (мальчики), абс. (%)	57 (57)	24 (60)
Возраст (настоящий), годы	12,2±1,7	13,5±1,5
Возраст установления диагноза, годы	1,6±1,5	1,4±1,7
Панкреатическая недостаточность (эластаза кала <200 мкг/г) абс. (%)	100	100
Масса тела, кг	38,6 ± 5,3	39,6± 4,3
Рост, см	140,5 ± 12,5	138,5± 10,5
• Рост, z-критерий	-0,2 ± 1,1	-0,2± 0,7
• Рост, перцентиль	40,1 ± 30,4	45,0± 22,7
ИМТ, кг/м ²	16,2 ±0,6	15,9±0,7
• z-критерий	-1,0 ± 0,4	-1,2±0,7
• Перцентильные значения	15,5 ± 5,8	14,7± 7,8
Результаты микробиологического исследования мокроты:		
• <i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	50 (50)	24 (60)
• <i>MRSA</i> , абс. (%)	10(10)	2 (5)
• <i>Pseudomonas aerogenosa</i> абс. (%)	40 (40)	14 (35)
Назальные полипы, абс. (%)	45 (45)	14 (35)
Мекониевый илеус в анамнезе, абс. (%)	5 (5)	4 (10)
Терапия ивакафтор+лумакафтор абс. (%)	33 (33)	12 (31)
Терапия элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор абс. (%)	32 (32)	13 (32)
Без таргетной терапии, абс. (%)	35 (35)	15 (37)

Таблица 2

Клиническая характеристика группы исследования и группы сравнения M±SD

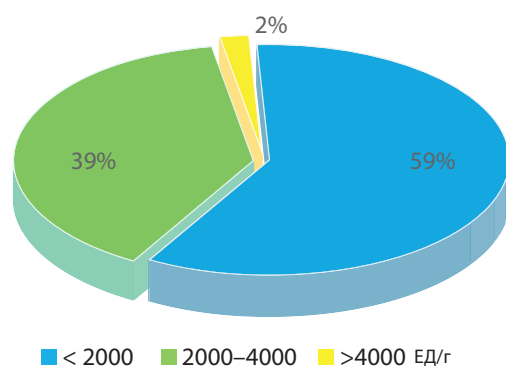


Рис. 1.

Распределение пациентов (N=140) в зависимости от дозы креона (ЕД/г жира) в сутки

ферментной терапии при муковисцидозе показал свою эффективность на исследуемой выборке больных. Наряду с задачами повышения комплаентности и самоконтроля, с помощью компьютерных систем и средств сетевой коммуникации (мобильное приложение), решаются задачи своевременной коррекции заместительной ферментной терапии. Мобильная версия программы предназначена для самостоятельного использования пациентами или их родителями и позволяет не только производить точный расчет дозы панкреатических ферментных препаратов на

каждый прием пищи, но и контролировать динамику физического развития, адекватность рациона питания. В перспективе – внедрение элементов телемедицины за счет обратной связи «пациент-врач». Предложенный алгоритм способствует улучшению качества жизни пациентов с муковисцидозом, сокращению трудозатрат врача и повышению эффективности лечения при динамическом наблюдении. Учитывая высокую распространенность и выраженность кишечного синдрома у детей с МВ в нашей стране, включение в комплекс лечебных мероприятий

Рис. 2.

Алгоритм индивидуализированной коррекции заместительной ферментной терапии

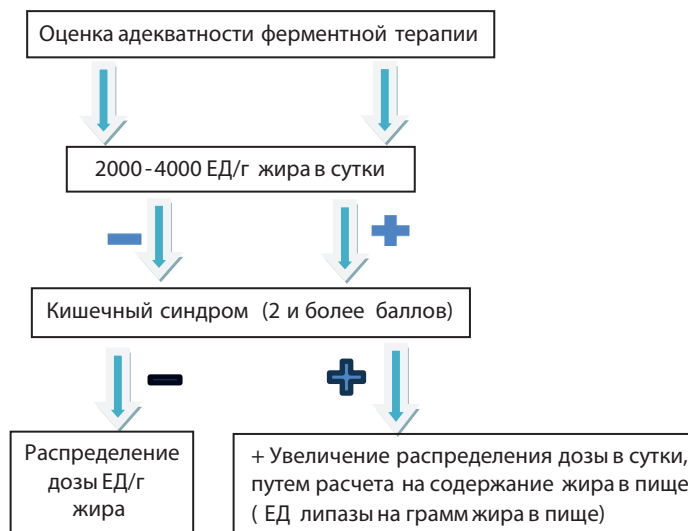


Таблица 3

Динамика кишечного синдрома в группах (1,2 визит)

Примечание:

p – критерий Стьюдента, жирным шрифтом отмечены значимые значения

Возрастная группа		Группа основная n = 100	Группа сравнения n = 40
Кишечный синдром (баллы)	визит	M(±SD)	M(±SD)
	1	2,8 (±0,6)	2,3 (±0,5)
	p	p=0,07	
	2	2,3 (±0,6)	1,9 (±0,5)
	p	p=0,04	

персонализированную коррекцию заместительной ферментной терапии, с расчетом дозы панкреатических ферментов на содержание жира в пище, позволит уменьшить выраженность данных нарушений

Обсуждение. Исследование показало, что при расчете дозы панкреатина методом на грамм жира в пище большая часть пациентов (59%) в общей группе получала менее 2000 ЕД/г жира, что меньше референсных значений (2000–4000 ЕД/г). Медиана суточной дозы составила 1500 ЕД/г жира,

что можно отнести к особенностям дозирования и потребности в панкреатине в Российской педиатрической популяции пациентов с муковисцидозом. Результаты согласуются с данными последних исследований, указывающих на допустимый диапазон дозирования панкреатина 1000–4000 ЕД/г жира в пище [7–10]. В ходе исследования был разработан алгоритм индивидуализированной коррекции заместительной ферментной терапии и показана эффективность данного подхода.

Выводы

При расчете панкреатина на содержание жира в пище, доза была ниже рекомендуемых значений 2000–4000 ЕД/г и составила 1500 ЕД/г, что свидетельствовало о ее несоответствии потребностям детей в ферментах и требовало индивидуальной коррекции. Это послужило

основой для разработки алгоритма индивидуализированной коррекции заместительной ферментной терапии. Показана эффективность такого подхода с использованием компьютерных технологий (стационарная программа для врачей и мобильная версия для

пациентов), в виде уменьшения/купирования кишечного синдрома. Для повышения комплаентности и для обучения родителей контролю заместительной ферментной терапии

целесообразно использовать компьютерные программы и мобильные приложения для расчета рациона питания и дозирования панкреатина на каждый прием пищи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:

работе выполнена в рамках НИОКТР: 122013100176–0

CONFLICT OF INTEREST:

the work was carried out within research work No: 122013100176–0

Максимычева Татьяна Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза

Tatyana Yu. Maksimychева, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis; ORCID: 0000–0003–4029–7921, Scopus Author ID 57194199574

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза

Elena I. Kondratyeva, MD, professor, head of the scientific and clinical department of cystic fibrosis; ORCID: 0000–0001–6395–0407, Scopus Author ID 36737150600, Researcher ID: A-6128–2014

Тлиф Асият Исмаиловна, врач-эндокринолог

Asiet I. Tlif, Endocrinologist; ORCID: 0000–0002–1986–244X

Басова Анна Владимировна, врач-диетолог

Anna V. Basova; ORCID: 0000–0002–2828–0804

Список литературы:

1. [CYSTIC FIBROSIS]. edd by N. Yu. Kashirskaya, N. I. Kapranov and E. I. Kondratyeva. [2nd edition, revised and expanded]. Moscow. Publishing House «MEDPRACTICA-M», 2021, 680 p. (in Russ.) ISBN 978–5–98803–450–6.
МУКОВИСЦИДОЗ. Издание 2-е., переработанное и дополненное (под редакцией Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова и Е. И. Кондратьевой). – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 680 с. ISBN 978–5–98803–450–6
2. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N.I. [National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. Moscow. 2019. 356 p. (in Russ.)
Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.. 2019. 356 с.
3. [Clinical guidelines “Cystic fibrosis (cystic fibrosis)” age group – adults and children]. 2021, No: KR372/1. (in Russ.)
Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная группа – взрослые и дети) 2021, KR372/1.
4. Turck D., Braegger C. P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016 Jun;35(3):557–77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
5. Lusman Сю S. Update on Cystic Fibrosis in Pediatric Patients. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023 Nov;25(11):308–315. doi: 10.1007/s11894–023–00896–3.
6. Rosenfeld M., Wainwright C. E., Higgins M., Wang L. T., McKee C., Campbell D., Tian S., Schneider J., Cunningham S., Davies J. C.; ARRIVAL study group. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2018 Jul;6(7):545–553. doi: 10.1016/S2213–2600(18)30202–9.
7. Calvo-Lerma J., Hulst J., Asseiceira I., Clae I., et al. WS02.1 Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European Cystic Fibrosis cohort: a cross-sectional overview. *J. Cyst. Fibros*. 2016;15(1): S3. doi: 10.1016/S1569–1993(16)30066–2.
8. Calvo-Lerma J., Hulst J. M., Asseiceira I., Claes I., Garriga M., Colombo C., Fornés V., Woodcock S., Martins T., Boon M., Ruperto M., Walet S., Speziali C., Witters P., Masip E., Barreto C., de Boeck K., Ribes-Koninckx C.; MyCyFAPP Project. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros*. 2017 Jul;16(4):510–518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005.

9. Calvo-Lerma J., Martinez-Jimenez C.P., Lázaro-Ramos J.P., Andrés A., Crespo-Escobar P., Stav E., Schaubert C., Pannese L., Hulst J. M., Suárez L., Colombo C., Barreto C., de Boeck K., Ribes-Koninckx C.; MyCyFAPP. Innovative approach for self-management and social welfare of children with cystic fibrosis in Europe: development, validation and implementation of an mHealth tool (MyCyFAPP). *BMJ Open*. 2017 Mar 16;7(3): e014931. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014931.
10. Calvo-Lerma J., Asensio-Grau A., Heredia A., Andrés A. Lessons learnt from MyCyFAPP Project: Effect of cystic fibrosis factors and inherent-to-food properties on lipid digestion in foods. *Food Res Int*. 2020 Jul;133:109198. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109198.
11. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Sep;32(9):920–4. doi: 10.3109/00365529709011203.