

Сердечно-сосудистые эффекты неинвазивной вентиляции легких при лечении нарушений дыхания во сне у бариатрических пациентовБочкарев М. В.¹, Медведева Е. А.¹, Шумейко А. А.¹, Коростовцева Л. С.¹, Неймарк А. Е.¹, Свиричев Ю. В.^{1,2}

Статья представляет несистематический обзор особенностей нарушений дыхания во сне при морбидном ожирении, и применении неинвазивной вентиляции легких в пред-, пери-, и послеоперационном периоде бариатрических операций, с оценкой сердечно-сосудистых эффектов.

Ключевые слова: бариатрия, периоперационное лечение, нарушения дыхания во сне, синдром обструктивного апноэ во сне, CPAP-терапия, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия.

Бочкарев М. В.* — с.н.с., Группа сомнологии, ORCID: 0000-0002-7408-9613, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, врач-кардиолог КДЦ, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Шумейко А. А. — лаборант-исследователь Группы сомнологии, ORCID: 0000-0001-6274-5719, Коростовцева Л. С. — с.н.с., Группа сомнологии, ORCID: 0000-0001-7585-6012, Неймарк А. Е. — к.м.н., зав. НИЛ хирургии метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-4925-0126, Свиричев Ю. В. — д.м.н., руководитель Группы сомнологии, зав. лабораторией

сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии, ORCID: 0000-0002-3170-0451.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
bochkarev_mv@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, МО — морбидное ожирение, НДС — нарушения дыхания во сне, НИВЛ — неинвазивная вентиляция лёгких, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, СОГ — синдром ожирения-гиповентиляции, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CPAP — constant positive airway pressure, терапия постоянным положительным давлением, BiPAP — bilevel positive airway pressure, двухуровневая неинвазивная вентиляция легких.

Рукопись получена 18.07.2020

Рецензия получена 21.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



Для цитирования: Бочкарев М. В., Медведева Е. А., Шумейко А. А., Коростовцева Л. С., Неймарк А. Е., Свиричев Ю. В. Сердечно-сосудистые эффекты неинвазивной вентиляции легких при лечении нарушений дыхания во сне у бариатрических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4025. doi:10.15829/1560-4071-2020-4025

Cardiovascular effects of non-invasive ventilation in the treatment of breathing-related sleep disorders in bariatric patientsBochkarev M. V.¹, Medvedeva E. A.¹, Shumeiko A. A.¹, Korostovtseva L. S.¹, Neimark A. E.¹, Sviryaev Yu. V.^{1,2}

The article presents a non-systematic review of studies on breathing-related sleep disorders in patients with morbid obesity, and on the use of non-invasive ventilation in the pre-, peri-, and postoperative period of bariatric surgery, with an assessment of cardiovascular effects.

Key words: bariatrics, perioperative treatment, breathing-related sleep disorders, obstructive sleep apnea, CPAP therapy, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russia.

Bochkarev M. V.* ORCID: 0000-0002-7408-9613, Medvedeva E. A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Shumeiko A. A. ORCID: 0000-0001-6274-5719, Korostovtse-

va L. S. ORCID: 0000-0001-7585-6012, Neimark A. E. ORCID: 0000-0003-4925-0126, Sviryaev Yu. V. ORCID: 0000-0002-3170-0451.

*Corresponding author:
bochkarev_mv@almazovcentre.ru

Received: 18.07.2020 **Revision Received:** 21.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

For citation: Bochkarev M. V., Medvedeva E. A., Shumeiko A. A., Korostovtseva L. S., Neimark A. E., Sviryaev Yu. V. Cardiovascular effects of non-invasive ventilation in the treatment of breathing-related sleep disorders in bariatric patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4025. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4025

Сердечно-сосудистые и метаболические осложнения при морбидном ожирении

Морбидным считается ожирение (МО) при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных

с ожирением. Несмотря на невысокую распространенность МО среди взрослого населения — 3-6%, высокая медико-социальная значимость проблемы определяется сопутствующей патологией и ключевой ролью ожирения в развитии факторов риска сер-

дечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и нарушений углеводного обмена [1]. Данные анализа 57 проспективных исследований свидетельствуют о том, что увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м² повышает общую смертность на 30%, а смертность от ССЗ на 40%. В зависимости от возраста развития ожирения, продолжительность жизни при ИМТ 40-45 кг/м² уменьшается на 8-10 лет, что сопоставимо с курением [2].

Бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения МО. Одним из наиболее частых осложнений ожирения является синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) — заболевание, при котором возникает регулярное спадение просвета верхних дыхательных путей во время сна. Ожирение способствует увеличению толщины языка и тканей в области шеи, что уменьшает просвет для дыхания и приводит к его перекрытию во сне корнем языка. Последствиями регулярных апноэ во сне является развитие гипоксии, гипоксемии, гиперкапнии, сопровождающееся частыми ночными пробуждениями, приводящими к снижению качества сна и нарушению функционирования в дневное время. Тяжесть СОАС оценивается по количеству эпизодов полных и неполных остановок дыхания в час — индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ). Тяжесть СОАС прямо коррелирует с ИМТ — увеличение/уменьшение ИМТ на 1% повышает/снижает ИАГ на 3% [3]. Наиболее важным предиктором тяжести СОАС при снижении массы тела является уменьшение толщины языка [4].

СОАС встречается у 35-93,6% пациентов с МО [5]. Оцениваемая экспертами распространенность СОАС среди лиц 30-69 лет в России 51% и 26% для средней и тяжелой степени СОАС [6]. Оценка нарушений дыхания во сне (НДС) у всех пациентов, которым планируется выполнение бариатрической операции, показала, что 90% пациентов не знали о наличии у них НДС [7]. Связано это с тем, что пациенты относят симптомы СОАС — сонливость, усталость, никтурию, к ожирению и сопутствующим заболеваниям (например, сахарному диабету (СД)), а большинство врачей мало знакомы с диагностикой и лечением НДС.

В Национальных клинических рекомендациях по лечению МО у взрослых 2011г [8] указано, что при МО из-за высокой распространенности НДС всем больным необходимо провести исследования для исключения СОАС. Необходимость активного выявления и лечения СОАС при ожирении определяется худшим прогнозом, повышением риска развития кардиальных и метаболических, а также послеоперационных осложнений по сравнению с ожирением без СОАС. Проспективное наблюдение пациентов с АГ, ожирением и СОАС показало повышение риска сердечно-сосудистых событий в 8,5 раз, частоты госпитализаций в 2,7 раз [9].

Роль бариатрической хирургии

Бариатрическая хирургия совсем недавно стала признаваться как один из наиболее эффективных методов борьбы с ожирением, за короткий период стала одним из лидирующих направлений современной хирургии. Это связано с прогрессивно увеличивающимся количеством пациентов, страдающих МО и отсутствием эффективных препаратов для консервативного лечения МО.

Лечение с помощью бариатрической хирургии позволяет достичь стойкого результата, ~55-65% потери избыточной массы тела. Результаты бариатрического лечения прослежены в сроки более 10 лет и значительно превышают возможности консервативной терапии. Кроме этого, сегодня задачи бариатрической хирургии определяются не только лечением ожирения, но и возможностью коррекции сопутствующих метаболических нарушений, в особенности СД 2 типа [10-12].

Критериями отбора пациентов на бариатрическую операцию в большинстве рекомендаций считаются: а) неэффективность предшествующей коррекции веса тела с помощью образа жизни и медикаментозной терапии, б) значения ИМТ (в большинстве рекомендаций указываются значения ИМТ ≥ 40 кг/м² или ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии сопутствующими метаболическими нарушениями (СД 2 типа, АГ, дислипидемия и др.) [8].

Благодаря развитию технологий, появлению новых препаратов для анестезии, усовершенствованию протоколов ведения пациентов с ожирением, бариатрическая хирургия стала значительно безопаснее. Риск летальности сегодня составляет не более 0,4%, что сравнимо с обычными общехирургическими операциями (холецистэктомия, устранение грыж передней брюшной стенки и т.п.) [13].

Влияние НДС на периоперационный период и исходы при бариатрических хирургических вмешательствах

В 2016г был опубликован крупный систематический обзор, целью которого была оценка влияния СОАС на развитие неблагоприятных периоперационных исходов при различных хирургических вмешательствах и процедурах с анестезиологическим пособием. Необходимо отметить, что данный обзор был выполнен для Общества по анестезии и медицине сна (Society of Anesthesia and Sleep Medicine (SASM)) при подготовке Рекомендаций по предоперационной оценке пациентов с НДС. В анализ включались рандомизированные контролируемые исследования, проспективные или ретроспективные обсервационные исследования взрослых пациентов (>18 лет), опубликованные на английском языке. Во всех включенных исследованиях определялись наличие или высокий риск СОАС на основе полисомнографии, анкетирования, клинической оценки, истории болезни или кодирования по МКБ-9 у пациентов, пере-

несших операцию или процедуры с анестезиологическим пособием и имеющих 1 или более послеоперационных исходов, выборка составила 413304 пациентов с СОАС, контрольная группа — 8556279. Конечной точкой являлись легочные осложнения, десатурация, затруднённая эндотрахеальная интубация, смертность и использование дополнительных медицинских ресурсов (продолжительность стационарного лечения и госпитализация в отделение интенсивной терапии). Исходы, определяемые как комбинированные, а также сердечно-сосудистые, ассоциированные с НДС, оценивались отдельно. Авторами проанализированы 50 исследований по хирургическим вмешательствам, в большинстве работ прослеживалась ассоциация наличия СОАС и худших исходов по сравнению с контрольной группой. Однако связь между СОАС и послеоперационной смертностью дали неоднозначные результаты: в 9 исследованиях не установлено связи, в 3 отмечалась более низкая смертность в группе пациентов с НДС и в 1 исследовании регистрировалось увеличение смертности [14].

Нами проанализированы исследования из приведённого авторами перечня, включавшие пациентов, перенесших бариатрические хирургические вмешательства. Таких работ идентифицировано 11, из них в 7 проводилась инструментальная верификация СОАС, в остальных использовались опросники или данные о диагнозе согласно критериям включения. Из 2 исследований по оценке влияния СОАС на процедуру интубации только в одном продемонстрирована значимая ассоциация тяжелого СОАС с затруднённой интубацией (отношение шансов (ОШ) 4,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–12,3, $p=0,004$). Среди публикаций по оценке лёгочных осложнений 2 работы не продемонстрировали их увеличение у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой, а по результатам исследования Mokhleshi B, et al. с анализом крупной базы данных Nationwide Inpatient Sample (США), включающей 91028 взрослых, перенесших бариатрические операции с 2004 по 2008 гг, пациенты с НДС значительно чаще нуждались в экстренной интубации трахеи и искусственной вентиляции лёгких (5,6% vs 1,2%, $p<0,01$), неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) (4,8% vs 0,3%, $p<0,01$), также при НДС чаще регистрировалась дыхательная недостаточность (1,8% vs 1,5% в контрольной группе, $p<0,01$) и фибрилляция предсердий (1,8% vs 1,2%, $p<0,01$). В то же время НДС были независимо связаны со снижением госпитальной летальности (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,23–0,50, $p<0,001$), общих расходов (-869 долл. США, $p<0,001$) и продолжительности госпитализации (-0,25 дня, $p<0,001$). Таким образом, данные противоречивы, что может быть во многом обусловлено ограничениями проведённого анализа: отсутствовала верификация наличия и тяжести НДС

инструментальными методами (использовались коды МКБ-9), отсутствовала информация по применению СРАР-терапии в послеоперационном периоде и домашних условиях [15]. В 2 небольших исследованиях по оценке сатурации и частоты эпизодов десатурации не было выявлено значимых различий в группе СОАС по сравнению с контролем [16, 17]. Также не установлено ассоциации СОАС с увеличением комбинированных исходов [18, 19].

Прогностическая роль различных факторов в развитии периоперационных осложнений при бариатрических вмешательствах была проанализирована в крупном ретроспективном исследовании [20]. Для анализа использована база данных проекта the 2015 Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation Quality Improvement Project (MBSAQIP), включающая >150 тыс. бариатрических операций, выполненных в США и Канаде в аккредитованных бариатрических центрах. Выборка составила 101599 человек. Всего было выявлено 6346 серьезных нежелательных явлений (6,2%) и 4309 повторных госпитализаций (4,2%).

Значимыми предикторами серьёзных нежелательных явлений были предоперационный ИМТ, гастропарез, ССЗ, курение, СД, АГ, апноэ во сне (ОШ 1,12; $P=0,001$), тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе. Значимыми предикторами повторных госпитализаций были: шунтирование желудка, женский пол, СД, АГ, предоперационный ИМТ, апноэ во сне (ОШ 1,11, $P=0,002$), тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, ССЗ, курение. Обращает на себя внимание, что наличие СОАС было независимым предиктором как серьёзных периоперационных событий, так и повторных госпитализаций наряду с такими классическими факторами, влияющими на риск периоперационных осложнений, как ССЗ, СД.

По данным другого ретроспективного исследования с включением 830 пациентов, перенесших лапароскопическое бандажирование желудка, частота сердечно-сосудистых событий после оперативного лечения была значительно выше у пациентов с СОАС, чем в группе без НДС (35,6% vs 6,9%; $p<0,001$) через 3 года (среднее время наблюдения $6,0\pm 3,2$), несмотря на достижение аналогичной степени снижения массы тела и ИМТ. Увеличение частоты сердечно-сосудистых событий было в основном обусловлено развитием острого нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и венозной тромбоэмболии. После корректировки на базовые различия в факторах риска ССЗ, СОАС оставался независимым предиктором сердечно-сосудистых событий с 6,9-кратным повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [21].

У пациентов с МО сердечно-сосудистые риски во многом обусловлены наличием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции. СОАС ассоциирован

с несколькими патофизиологическими механизмами, вызванными гипоксией [22, 23] и фрагментацией сна, которые индуцируют симпатическую активацию, воспаление, гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию. Таким образом, СОАС усугубляет эндотелиальную дисфункцию у пациентов с МО. В ряде работ установлено, что бариатрические операции у пациентов с МО приводят к улучшению течения целого ряда патофизиологических процессов и коморбидных состояний, включая эндотелиальную дисфункцию и СОАС. de Assunção Machado AC, et al. оценивали эндотелиальную функцию в периоперационном периоде гастрощунтирования по Ру, в исследовании случай-контроль было включено 56 пациентов, которые в зависимости от наличия СОАС по результатам полисомнографии были разделены на 2 группы. Эндотелиальная функция оценивалась по сосудистому ответу на реактивную гиперемия и нитроглицерин до операции и через 6 мес. после гастрощунтирования по Ру [24]. По результатам исследования пациенты продемонстрировали значительное клиническое улучшение симптомов СОАС: при контрольном анкетировании через 6 мес. Берлинский опросник был отрицательным у 100% испытуемых ($p < 0,001$), показатель Эпвортской шкалы сонливости уменьшился в 15 раз ($p < 0,001$). Анализ в пред- и послеоперационном периодах показал, что вазозависимая дилатация увеличилась в обеих группах, однако у пациентов с СОАС улучшение функции эндотелия было меньше на 2,5% ($p < 0,001$), чем у пациентов без НДС. Согласно имеющимся представлениям, СОАС ассоциирован с длительным воздействием на сосудистую стенку таких неблагоприятных факторов как симпатическая активация, окислительный стресс, воспаление, проатерогенные компоненты плазмы [25, 26], которые потенциально могут приводить к изменению эволюции эндотелиальной функции и у пациентов после бариатрической операции. Однако в приведённом исследовании маркеры указанных патогенетических процессов не анализировались, также через 6 мес. не проводилась объективная оценка СОАС по данным полисомнографии, что является ограничениями данной работы, но открывает направления для дальнейших исследований.

Особенности предоперационного обследования пациентов при бариатрических вмешательствах в зависимости от наличия СОАС

Проблема диагностики СОАС в предоперационном периоде является мультидисциплинарной и широко обсуждаемой различными специалистами, участвующими в лечебном процессе данной группы пациентов. Актуальность вопроса обусловлена аспектами влияния СОАС на выбор анестезиологического пособия, тактику профилактики периоперационных кардиальных и дыхательных осложнений, послеопера-

ционные исходы и качество жизни. Несмотря на активные научные поиски в этом направлении в последние два десятилетия, сохраняется множество пробелов и невысокий уровень доказательности по целому ряду вопросов ввиду ретроспективности, небольших выборок и различного дизайна проводимых исследований. Именно поэтому в 2016г в Амстердаме состоялась первая международная консенсусная встреча экспертов и были опубликованы согласованные рекомендации по периоперационному лечению СОАС при бариатрических операциях [5].

Значение обязательного скрининга СОАС в предоперационном периоде было одним из ключевых обсуждавшихся вопросов — экспертами отмечено, что адекватное выявление и лечение СОАС важно по следующим основным причинам: уменьшение клинической симптоматики (сонливость и когнитивная дисфункция), а также предотвратимых периоперационных рисков бариатрических операций, снижение долгосрочных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных рисков и уменьшение числа дорожно-транспортных происшествий, несчастных случаев на дому или на рабочем месте.

Для диагностики СОАС “золотым стандартом” является полисомнография. При периоперационной оценке наряду с ИАГ, отражающим тяжесть НДС, рекомендуется использовать для стратификации риска также индекс десатурации, тогда как роль таких параметров как длительность апноэ и время $SpO_2 < 90\%$ требует дальнейшего изучения. Однако несмотря на высокую диагностическую значимость, полисомнография не является обязательным методом предоперационного обследования пациентов с МО, что эксперты объясняют ограниченными возможностями лабораторий сна, увеличением затрат и недостаточностью доказательств значимости детекции СОАС перед вмешательством. В свою очередь, для скрининга предлагается применение портативных диагностических систем мониторинга сна 3 типа по классификации AASM. Среди опросников в данном консенсусе эксперты рекомендуют применять STOP-Bang, Берлинский опросник (чувствительность 86% и специфичность 77% для выявления риска развития СОАС). В то же время отмечено, что Эпвортскую шкалу сонливости применять не следует, поскольку оценка тяжести симптомов имеет плохую корреляцию с выявлением апноэ во сне у бариатрических пациентов. Более поздние работы по оценке точности опросников при МО, наоборот, свидетельствуют о низкой чувствительности Берлинского опросника и STOP-Bang, и прямой корреляции уровня сонливости с тяжестью СОАС по Эпвортской шкале сонливости [27].

При положительных скрининговых тестах в клинических рекомендациях AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA 2019г по периоперационному ведению пациен-

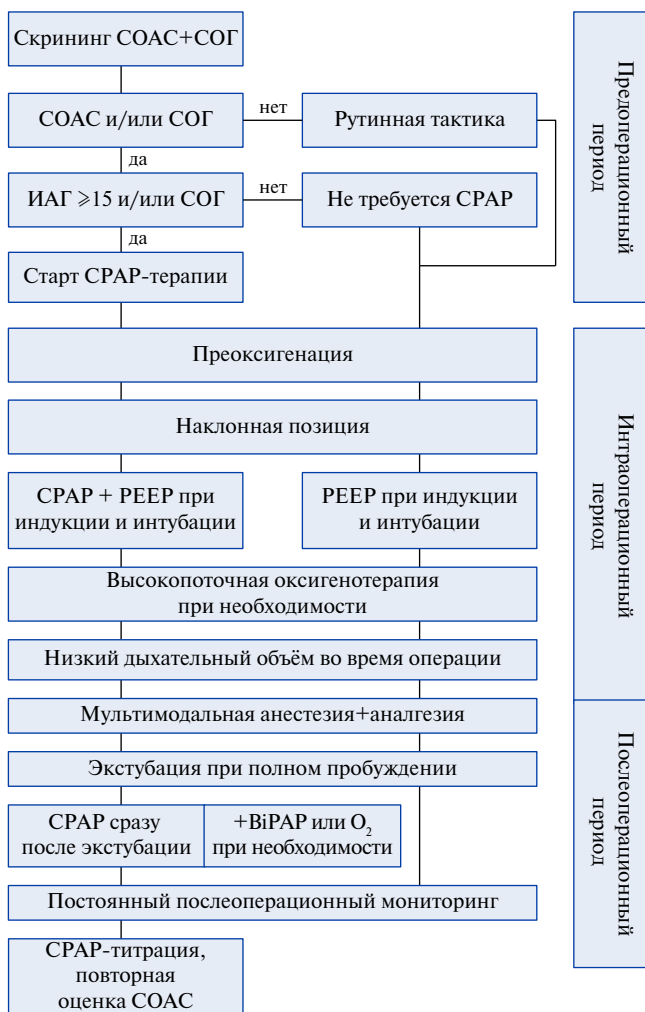


Рис. 1. Алгоритм периоперационного ведения пациентов при бариатрических вмешательствах в зависимости от наличия НДС (адаптировано по de Raaff CAL et al.).

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ-гиппноэ, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, СОГ — синдром ожирения-гиповентиляции, CPAP — constant positive airway pressure, терапия постоянным положительным давлением, BiPAP — bilevel positive airway pressure, двухуровневая неинвазивная вентиляция легких, PEEP — positive end expiratory pressure, положительное давление конца выдоха.

тов с МО при бариатрических вмешательствах для верификации СОАС рекомендована полисомнография [28].

Для стратификации периоперационного риска имеет значение выявление синдрома ожирения-гиповентиляции (СОГ). Распространенность СОГ среди пациентов с ожирением достигает 20%, при этом у лиц, страдающих СОАС, данное состояние часто не распознается [29]. В свою очередь комбинация СОГ и СОАС связана с более высоким уровнем заболеваемости и смертности после бариатрических операций [30]. Для выявления СОГ экспертами рекомендуется определять концентрацию венозного HCO_3^- как часть рутинного скрининга. Пороговым

уровнем для диагностики СОГ является $\text{HCO}_3^- > 27$ ммоль/л с чувствительностью 86% и специфичностью 90% [5]. В свою очередь, в клинических рекомендациях 2019 года [28] сформулирована необходимость определения газов артериальной крови у пациентов с НДС и заболеваниями лёгких, если это повлияет на лечебную тактику.

de Raaff CAL, et al. предложили алгоритм периоперационного ведения пациентов с учётом позиции экспертов и практики реабилитации при бариатрических вмешательствах (рис. 1) [31]. Действительно, обязательный скрининг СОАС и СОГ у больных с МО является одним из значимых компонентов, определяющим периоперационную тактику при бариатрических вмешательствах.

Согласно последним рекомендациям по применению НИВЛ от Американского общества медицины сна, Constant Positive Airway Pressure (CPAP)-терапия показана пациентам с СОАС и избыточной дневной сонливостью, нарушением качества жизни, наличием АГ [32]. Учитывая коморбидность МО, эти симптомы встречаются почти у всех больных с МО. Коморбидным пациентам подбор НИВЛ должен проводиться в лаборатории под контролем полисомнографического исследования. Нет разницы между CPAP-терапией в базовом или автоматическом режиме. В начале терапии необходимо обучение пациента использованию НИВЛ и применение поведенческой терапии для коррекции возникающих сложностей [32]. CPAP-терапия рекомендуется в случае наличия хронической обструктивной болезни легких или наличия одного из критериев — гиперкапнии ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм рт.ст. во время бодрствования) и/или насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2) $< 88\%$ в течение ≥ 5 мин времени сна. При сохранении гипоксемии в лечении добавляется кислородотерапия.

Особенности НИВЛ у бариатрических пациентов

Результаты недавнего систематического обзора свидетельствуют, что CPAP-терапия в раннем послеоперационном периоде снижает риск респираторных осложнений, частоты послеоперационного повышения артериального давления, десатураций и длительного пребывания в отделении послеоперационного наблюдения [33]. В настоящее время нет данных о том, какая длительность преоперационного применения CPAP-терапии позволит улучшить исходы операции, однако следует начинать CPAP-терапию сразу после выявления НДС. В послеоперационном периоде CPAP-терапия возобновляется сразу после экстубации. Это не приводит к увеличению риска нарушений анастомоза или швов. Пациентам с НДС после бариатрической операции необходим постоянный мониторинг с помощью пульсоксиметрии в раннем послеоперационном периоде с минимизацией седативных средств и опиоидов. Так как CPAP-терапия

снижает риск сердечно-легочных осложнений после лапароскопической бариатрической хирургии, рутинная госпитализация в отделение интенсивной терапии в ближайшем послеоперационном периоде не требуется [28]. Бариатрические пациенты требуют более активного наблюдения, чем обычные пациенты с НДС. В послеоперационном периоде требуется более частое наблюдение с коррекцией лечебного давления при снижении веса. При снижении веса на 10% требуется повторная оценка тяжести СОАС [8].

Эффекты СРАР-терапии у пациентов с МО, подвергающихся бариатрическим вмешательствам

Учитывая данные популяционных и когортных исследований с участием пациентов с СОАС, при назначении СРАР-терапии больным с МО ожидается достижение улучшения у них кардиометаболического профиля. Также, экстраполируя данные по пациентам с СОАС, которым выполнялись хирургические операции другой локализации (протезирование суставов и др.), можно сделать вывод о меньшей частоте послеоперационных осложнений (включая дыхательную недостаточность с развитием гиперкапнии и/или выраженной гипоксемии, нарушения ритма сердца, острые коронарные события, делирий) у лиц, которые применяли СРАР-терапию, по сравнению с группой больных, не использовавших СРАР-аппараты [34]. При применении СРАР-терапии в периоперационном периоде отмечаются улучшение переносимости физических нагрузок и меньшая выраженность гипоксемии (после операции) у пациентов с СОАС [35–38].

Однако меньше известно о влиянии СРАР-терапии в подгруппе больных МО, которым планируются или уже выполнены бариатрические операции. В этой подгруппе больных в большей части исследований оценивались частота продолжения/отказа от СРАР-терапии и влияние СРАР-терапии непосредственно на исходы пациентов в периоперационном периоде, включая показатели смертности, длительность пребывания в стационаре и палате интенсивной терапии, частоту осложнений после операции. В большинстве своем эти исследования являются ретроспективными и включают небольшие подгруппы пациентов, использующих СРАР-терапию, а в проспективных исследованиях чаще не применялась рандомизация для выделения групп, что ограничивает значимость результатов [39].

Анализируя имеющиеся данные о ранних послеоперационных осложнениях, складывается впечатление о преобладании протективного эффекта СРАР-терапии в отношении бронхолегочных осложнений (частота пневмоний, ателектаз легкого, острая дыхательная недостаточность) в отсутствие подобного влияния на патологию других органов и систем [25, 36, 37].

По длительности госпитализации результаты неоднозначны. В исследовании, включившем 410 паци-

ентов с СОАС, из которых 53 больным были выполнены бариатрические операции, длительность госпитализации не различались между пациентами, которым в предоперационном периоде проводилась СРАР-терапия, и теми, кому она не была назначена, из чего сами авторы делают вывод об эффективности СРАР-терапии для профилактики бронхолегочных осложнений [40]. Эти данные сопоставимы с результатами Kong WT, et al. (2016) [25]. В то же время Meng L (2010) показал, что у пациентов, использовавших СРАР до и после бариатрического вмешательства, период наблюдения в палате интенсивной терапии после прекращения наркоза был существенно короче (159 ± 78 vs 211 ± 82 мин, $p=0,029$). Им также реже требовались реинтубации и перевод в палату интенсивной терапии, хотя эти различия не достигли статистической значимости [36]. Однако необходимо отметить, что данные анализы носят ретроспективный характер, что могло повлиять на результаты. В проспективном исследовании Proczko M, et al. (2014) у пациентов, использующих СРАР-терапию, отмечены более короткая длительность госпитализации и меньшая частота реинтубаций. Однако в этом исследовании диагноз СОАС (и его исключение) основывался на результатах опросника STOP-Bang, и не всем пациентам групп сравнения (без СРАР) выполнялось объективное исследование — полисомнография или кардиореспираторное мониторирование [37], что, хотя и соответствует консенсусным рекомендациям 2016г, может повлечь за собой недооценку НДС [5, 28].

С точки зрения таких побочных эффектов, как тошнота и рвота, в раннем послеоперационном периоде СРАР-терапия продемонстрировала свою безопасность [36].

О большинстве же кардиометаболических эффектов пока приходится судить по результатам исследований в общей популяции больных СОАС. Наиболее изучен антигипертензивный эффект СРАР-терапии. Несмотря на то, что средняя величина снижения уровня артериального давления хоть и невелика, составляя в среднем от -2 до -3 мм рт.ст., оно является значимым, более выражено в отношении диастолического АД и ночных показателей АД и позволяет улучшить контроль АД у пациентов с резистентной АГ [41, 42]. Более того, доказано, что СРАР-терапия способствует предотвращению развития новых случаев АГ [43], что также следует учитывать у нормотензивных пациентов с МО. В целом, данные об антигипертензивном действии можно экстраполировать на пациентов с МО. Это подтверждается данными проспективного исследования и ретроспективного анализа историй болезни [36] больных, которым выполнены бариатрические вмешательства, свидетельствующими о меньшей частоте повышения артериального давления и необходимости введения внутривенных

антигипертензивных препаратов в послеоперационном периоде у лиц, которым СРАР-терапия проводилась до и сразу после операции.

Доказанным считается и противоаритмический эффект СРАР-терапии, в частности, в отношении брадиаритмий, ассоциированных со сном, и в отношении профилактики рецидивов пароксизмов фибрилляции предсердий, в т.ч. и после операций радиочастотной абляции устьев легочных вен [44, 45].

Не менее важными являются потенциальные метаболические эффекты. Данные о влиянии СРАР-терапии на изменение массы тела противоречивы и, скорее свидетельствуют об отсутствии прямого действия СРАР на снижение данного показателя как в целом среди пациентов с СОАС, так и в подгруппе больных, направляемых на бариатрические вмешательства. Изменение массы тела у лиц после бариатрического вмешательства в большей степени ассоциировано с самой операцией и ее типом, чем с проводимой СРАР-терапией [40, 46]. Хотя Collen J, et al. (2015) при длительном (в среднем $7,2 \pm 2,3$ года) проспективном наблюдении за небольшой выборкой пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство (5 использовали СРАР-терапию и 16 без СРАР-терапии), пришли к выводу, что отказ пациентов с СОАС от СРАР-терапии сопряжен с большей прибавкой массы тела в отдаленном послеоперационном периоде [47].

Теоретические предпосылки об улучшении гликемического контроля и снижении выраженности инсулинорезистентности на фоне СРАР-терапии нашли подтверждение лишь в ряде исследований [48]. Но неоднозначные результаты большей части когортных и рандомизированных, контролируемых исследований, изучавших этот вопрос, на данный момент не позволяют сделать вывод об эффективности СРАР-терапии в отношении снижения уровня глюкозы [49-52]. Аналогично противоречивы данные по снижению риска развития новых случаев СД у пациентов с СОАС, применяющих СРАР-терапию [53].

С улучшением кардиометаболического профиля у больных СОАС на фоне СРАР-терапии связывают благоприятное влияние последней на прогноз этих пациентов, а именно на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Показано, что у лиц с СОАС тяжелой степени и низкой приверженностью к СРАР-терапии риск развития летальных исходов в 5 раз выше, чем у тех, кто регулярно использует СРАР-аппараты [54]. При ретроспективной оценке долгосрочного прогноза 830 пациентов, перенесших бариатрические вмешательства, также не выявлено значимых различий между пациентами, применявшими (всего 68 больных из обследованных) и не использовавшими СРАР-терапию, хотя авторы отметили тенденцию к несколько более благоприятному прогнозу среди больных, которым СРАР-терапия проводилась

(log-rank $p=0,051$). Возможно, недостижение значимых результатов связано с общей невысокой частотой сердечно-сосудистых событий (8 в группе СРАР-терапии и 0 в группе без СРАР-терапии) и относительно небольшой продолжительностью наблюдения (30 мес.). При математическом пересчете показателей выживаемости в сопоставимых группах пациентов (с СРАР-терапией и без нее) значимость различий оказалась выше (log-rank $p=0,047$) [21]. Не выявлено различий в летальных исходах после бариатрической операции между группами с СРАР-терапии и без нее, и в проспективном наблюдении Proczko M, et al. (2014), однако общее число смертей оказалось небольшим, составив всего 2 случая на 693 пациентов [37].

Благоприятные эффекты СРАР-терапии отмечаются не только у пациентов с СОАС, но и у лиц с СОГ. По результатам рандомизированных исследований, проведение вентиляционной поддержки с помощью СРАР-терапии сопровождалось улучшением газового состава крови, уменьшением выраженности гиперкапнии и гипоксемии, снижением риска развития эпизодов острой дыхательной недостаточности [15, 55]. Однако необходимо отметить, что в ряде исследований выборки пациентов были небольшими и не всегда критерии отбора и оценки исходов сопоставимы.

Противоречивость результатов исследований, оценивающих эффекты СРАР-терапии, как правило, связывают с низкой приверженностью больных к терапии, неоднородностью и различиями (в т.ч. этническими) исследуемых когорт, исходной выраженностью кардиометаболических изменений, погрешностями в дизайне исследований и другими факторами.

Все вышесказанное обуславливает рациональность рекомендаций по применению СРАР-терапии как в предоперационном (перед бариатрическими вмешательствами), так и в самом раннем послеоперационном периоде (сразу после прекращения действия анестетиков). Более того, в американских рекомендациях отдельно указывается на нецелесообразность наблюдения за пациентами с СОАС в условиях палат интенсивной терапии при возможности использования СРАР в обычном отделении и подчеркивается, что раннее применение СРАР-терапии не сопряжено с повышением риска расхождения послеоперационных швов и анастомозов [28].

Пока не получено ответов на целый ряд вопросов, которые должны стать предметом изучения в дальнейших исследованиях: о различиях в кардиометаболических эффектах СРАР-терапии у лиц с МО и бессимптомным СОАС, СОАС легкой степени, НДС смешанного и центрального генеза, которые нередко регистрируются у лиц с высоким ИМТ; о рисках, связанных с остаточным ИАГ и сохраняющимися десаатурациями (даже при нормальных показателях ИАГ) на фоне СРАР-терапии.

Заключение

Наблюдающийся рост распространенности ожирения, включая морбидные формы, и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений, обуславливает необходимость развития новых подходов к лечению и усовершенствования имеющихся в арсенале стратегий. Бариатрическая хирургия, история которой насчитывает более полувека, с начала 2000-х годов переживает резкий прорыв благодаря развитию технологий и расширению спектра вмешательств, которые, в т.ч. и обуславливают значительное снижение риска периоперационных осложнений и повышение успеха операций. Тем не менее, коморбидные пациенты с ожирением и, в частности, больные с НДС (СОАС и СОГ) представляют собой группу крайне высокого риска сердечно-сосудистых и бронхолегочных осложнений и требуют пристального внимания мультидисциплинарной команды медицинских специалистов и тщательной периоперационной подготовки. Применение НИВЛ (включая CPAP-, BiPAP-

терапию и другие варианты) доказало свою эффективность и протективное действие в отношении целого ряда кардиоваскулярных и пульмонологических исходов в общей группе пациентов с НДС. Однако имеющиеся сведения, касающиеся пациентов с СОАС, которым планируется выполнение бариатрических операций, нельзя считать достаточными и исчерпывающими, т.к. они ограничиваются данными преимущественно небольших, ретроспективных исследований. К настоящему времени остается целый ряд вопросов по применению CPAP-терапии в периоперационном периоде и по ее влиянию на исходы у бариатрических пациентов, что требует проведения более крупных проспективных рандомизированных (при условии соблюдения этических вопросов) исследований.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *International Journal of Obesity*. 2013;37(6):889-91. doi:10.1038/ijo.2012.159.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21. doi:10.1001/jama.284.23.3015.
- Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, et al. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(6):718-27. doi:10.1164/rccm.201903-0692OC.
- de Raaff CAL, Gorter-Stam MAW, de Vries N, et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13(7):1095-109. doi:10.1016/j.soard.2017.03.022.
- Benjafeld AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(8):687-98. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, et al. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *European Archive of Otorhinolaryngology*. 2012;269:1865-71. doi:10.1007/s00405-012-1948-0.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. National Clinical Guidelines for the Management of Morbid Obesity in Adults, 3rd revision. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых, 3-й пересмотр. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
- Korostovtseva LS, Sviryaev YV, Zvartau NE, et al. Prognosis and cardiovascular morbidity and mortality in prospective study of hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome in St Petersburg, Russia. *Medical Science Monitor*. 2011;17(3):CR146-153. doi:10.12659/MSM.881448.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obesity Surgery*. 2017;9(27):2279-89. doi:10.1007/s11695-017-2666-x.
- Schauer PR, Mangrove G, Ikramuddin S, et al. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;6(39):902-11. doi:10.2337/dc16-0382.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(7):741-52. doi:10.1056/NEJMoa066254.
- Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, et al. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;2(17):198-201. doi:10.1111/dom.12405.
- Opperer M, Cozowicz C, Bugada D, et al. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Perioperative Outcome? A Qualitative Systematic Review for the Society of Anesthesia and Sleep Medicine Task Force on Preoperative Preparation of Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Anesth Analg*. 2016;122:1321-34. doi:10.1213/ANE.0000000000001178.
- Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, et al. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after bariatric surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Obesity Surgery*. 2013;23:1842-51. doi:10.1007/s11695-013-0991-2.
- Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, et al. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2008;107:138-43. doi:10.1213/ane.0b013e318174df8b.
- Eikermann M, Garzon-Serrano J, Kwo J, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have an increased risk of desaturation during induction of anesthesia for weight loss surgery? *Open Respiratory Medicine Journal*. 2010;4:58-62. doi:10.2174/1874306401004010058.
- Grover BT, Priem DM, Mathiason MA, et al. Intensive care unit stay not required for patients with obstructive sleep apnea after laparoscopic Roux-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2010;6:165-70. doi:10.1016/j.soard.2009.12.006.
- Weingarten TN, Flores AS, McKenzie JA, et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients. *British Journal of Anaesthesiology*. 2011;106:131-9. doi:10.1093/bja/aeq290.
- Chaar ME, Stoltzfus J, Gersin K, et al. A novel risk prediction model for 30-day severe adverse events and readmissions following bariatric surgery based on the MBSAQIP database. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(7):1138-45. doi:10.1016/j.soard.2019.03.005.
- Dalmar A, Singh M, Pandey B, et al. The beneficial effect of weight reduction on adverse cardiovascular outcomes following bariatric surgery is attenuated in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2018;41(5):zsy028. doi:10.1093/sleep/zsy028.
- Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, et al. Association between endothelial function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circulation*. 2015;79:1381-9. doi:10.1253/circ.CJ-14-1303.
- Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, et al. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Diseases*. 2015;7:920-9. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
- de Assunção Machado AC, da Silva AMV, Signori LU, et al. Endothelial Function of Patients with Morbid Obesity Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass With and Without Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Obes Surg*. 2018;28(11):3595-603. doi:10.1007/s11695-018-3403-9.
- Kong WT, Chopra S, Kopf M, et al. Perioperative Risks of Untreated Obstructive Sleep Apnea in the Bariatric Surgery Patient: a Retrospective Study. *Obes Surg*. 2016;26:2886-90. doi:10.1007/s11695-016-2203-3.
- Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia — revisited — the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45. doi:10.1016/j.smrv.2014.07.003.
- Glazer SA, Erickson AL, Crosby RD, et al. The Evaluation of Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea to Identify High-Risk Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018;28:3544-52. doi:10.1007/s11695-018-3391-9.
- Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures — 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical

- Endocrinologists/American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists – executive summary. *Endocrine Practice*. 2019;25(12):1346-59. doi:10.4158/GL-2019-0406.
29. Bingol Z, Pihtli A, Cagatay P, et al. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respiration Care*. 2015;60(5):666-72. doi:10.4187/respcare.03733.
 30. Kaw R, Bhateja P, Paz Y, et al. Postoperative Complications in Patients With Unrecognized Obesity Hypoventilation Syndrome Undergoing Elective Noncardiac Surgery. *Chest*. 2016;149(1):84-91. doi:10.1378/chest.14-3216.
 31. de Raaff CAL, de Vries N, van Wagenveld BA. Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines: summary and update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(1):104-9. doi:10.1097/ACO.0000000000000542.
 32. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019;15(2):335-43. doi:10.5664/jcsm.7640.
 33. Tong S, Gower J, Morgan A, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the immediate postbariatric surgery care of patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13:1227-33. doi:10.1016/j.soard.2017.02.009.
 34. Gupta R, Parvizi J, Hansean A, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:897-905. doi:10.4065/76.9.897.
 35. Liao P, Luo Q, Elsaid H, et al. Perioperative auto-titrated continuous positive airway pressure treatment in surgical patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;119:837-47. doi:10.1097/ALN.0b013e318297d89a.
 36. Meng L. Postoperative Nausea and Vomiting with Application of Postoperative Continuous Positive Airway Pressure after Laparoscopic Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2010;20:876-80. doi:10.1007/s11695-008-9741-2.
 37. Proczko MA, Stepaniak PS, de Quelerij M, et al. STOP-Bang and the effect on patient outcome and length of hospital stay when patients are not using continuous positive airway pressure. *J Anesth*. 2014;28:891-7. doi:10.1007/s00540-014-1848-0.
 38. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:589-95. doi:10.1001/jama.293.5.589.
 39. Lázaro J, Clavería P, Cabrejas C, et al. Epigenetics dysfunction in morbid obesity with or without obstructive sleep apnoea: the EPIMOOOSA study. *Respiratory Research*. 2020; 21: 42. doi.org/10.1186/s12931-020-1302-9.
 40. Meurgey JH, Brown R, Woroszył-Chrusciel A, et al. Peri-operative treatment of sleep-disordered breathing and outcomes in bariatric patients. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 1):S144-S152. doi:10.21037/jtd.2017.10.11.
 41. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With OSA/Hypopnea. *CHEST Journal*. 2014;145(4):762. doi:10.1378/chest.13-1115.
 42. Martínez-García M, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2407-15. doi:10.1001/jama.2013.281250.
 43. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76. doi:10.1001/jama.2012.3418.
 44. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Addenda The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehh180.
 45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
 46. Sillo T, Lloyd-Owen S, White E. The impact of bariatric surgery on the resolution of obstructive sleep apnoea. *BMC Res Notes*. 2018;11:385. doi:10.1186/s13104-018-3484-5.
 47. Collen J, Lettieri CJ, Eliasson A, et al. Postoperative CPAP Use Impacts Long-Term Weight Loss Following Bariatric Surgery. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):213-7. doi:10.5664/jcsm.4528.
 48. Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al. A randomized controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35:138-45. doi:10.1183/09031936.00047709.
 49. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, et al. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 2012;67:1081-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201420.
 50. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1192-9. doi:10.1164/rccm.2011106-0964OC.
 51. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:486-92. doi:10.1164/rccm.201511-2260OC.
 52. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62:969-74. doi:10.1136/thx.2006.074351.
 53. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122(12):1122-7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.04.026.
 54. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
 55. Masa JF, Mokhlesi B, Benitez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1721-32. doi:10.1016/S0140-6736(18)32978-7.