

ВОЗДЕЙСТВИЕ БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А НА НЕЙРОМЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ В МЫШЦАХ ГОРТАНИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ ГОЛОСОВЫХ СКЛАДКОВ

Станишевский Р.О.^{1,2}, Киселев А.Б.¹

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, e-mail: ruslan.stanishhevskiy@gmail.com;

²Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», Новосибирск

Нарушение нейромышечной передачи в мышцах гортани вследствие повреждения возвратного нерва приводит к частичной или полной потере подвижности голосовых складок. Баланс между мышцами абдукторов и аддукторов нарушается в сторону доминирования последних, это в свою очередь приводит к гиперτονусу мышц и постепенному сужению голосовой щели. Учитывая этот фактор, который подтвержден различными исследователями, в нашей работе мы применили ботулотоксин для уменьшения гипертонуса мышц, отвечающих за натяжение голосовых складок, т.е., введя препарат и зная его механизм действия, создали искусственную химическую денервацию для нарушения нейромышечной передачи в мышцы гортани. В статье дана оценка применения очищенного ботулинического токсина препарата Ксеомин® в лечении 27 больных с нарушением подвижности голосовых складок на основе спирометрии – изменения показателей ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ / ФЖЕЛ, ПЭФ, МЭФ75, МЭФ50, МЭФ25 и измерения расстояния между голосовыми складками до и после лечения. Полученные результаты подтверждаются наличием прямой и сильной взаимосвязи размера голосовой щели после лечения с ее исходным показателем ($r=0,474062$; $p<0,05$). ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) получивших инъекцию приросла на 110% от исходного значения, также отмечено увеличение на 95% ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду), на 25% ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Генслера, отражающий скорость воздушного потока), на 128% ПЭФ (пиковая скорость выдоха), на 131% МЭФ75 (мгновенная объемная скорость после выдоха 75% форсированной жизненной емкости легких), на 112% МЭФ50 (мгновенная объемная скорость после выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких) и на 145% МЭФ25 (мгновенная объемная скорость после выдоха 25% форсированной жизненной емкости легких).

Ключевые слова: двусторонний паралич гортани, ботулотоксин типа А, препарат «Ксеомин», объем форсированного выдоха, спирометрия.

EFFECTS OF BOTULOTOXIN TYPE A ON NEUROMUSCULAR TRANSMISSION IN THE MUSCLES OF THE LARYNX, IN PATIENTS WITH IMPAIRED VOICE FOLDING MOBILITY

Stanishevskiy R.O.^{1,2}, Kiselev A.B.¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: ruslan.stanishhevskiy@gmail.com;

²Medical Center Avicenna Group of Companies Mother and Child, Novosibirsk

Disruption of neuromuscular transmission in the muscles of the larynx due to damage to the recurrent nerve leads to partial or complete loss of mobility of the vocal folds. The balance between the muscles of the abductors and adductors is disturbed towards the dominance of the latter, which in turn leads to muscle hypertonicity and the gradual existence of the voice gap. Considering this factor, which was confirmed by various researchers, in our work we used botulinum toxin to reduce the hypertonicity of the muscles responsible for the tension of the vocal folds, i.e. by introducing the drug and knowing its mechanism of action, they created an artificial chemical denervation to disrupt neuromuscular transmission to the muscles of the larynx. The article evaluates the use of purified botulinum toxin Xeomin® in the treatment of 27 patients with impaired vocal fold mobility based on spirometry - changes in FVC, FEV1, FEV / FVC, PEF, MEF75, MEF50, MEF25 and measuring the distance between the vocal folds before and after treatment. The obtained results are confirmed by their presence of a direct and strong relationship between the size of the glottis after treatment and its initial value ($r = 0.474062$; $p < 0.05$). FVC (forced vital capacity), who received the injection, increased by 110% from the baseline value, there was also an increase of 95% in FEV1 (forced expiratory volume in 1 second), 25% in FEV1 / FVC (Gensler's index, reflecting the air flow rate), by 128% PEF (peak expiratory flow rate), by 131% MEF75 (instantaneous volumetric velocity after expiration of 75% of forced vital capacity), by 112% MEF50 (instantaneous volumetric flow after expiration of 50% of forced vital capacity), and by 145% MEF25 (instantaneous expiratory flow rate of 25% forced vital capacity).

Keywords: bilateral laryngeal paralysis, botulinum toxin type a, Xeomin, forced expiratory volume, spirometry.

В зависимости от степени повреждения нервного волокна возвратный гортанный нерв временно или окончательно утрачивает нейромышечную передачу к мышцам-«мишеням», особенно это касается мышц гортани, а именно *m. cricoarytenoideus posterior*. Чаще всего повреждение нервного волокна может возникнуть остро, как следствие перерезки нервного пучка при хирургических вмешательствах на органах шеи и грудной клетки, или же постепенно, при сдавлении нервного пучка опухолевыми заболеваниями или длительной эндотрахеальной интубацией [1-3]. Во время операции на щитовидной железе риск повреждения возвратного гортанного нерва с двух сторон наиболее высок и, к сожалению, является причиной возникновения двустороннего паралича гортани (ДПГ) [4]. Лечение такого паралича сложное, так как такие пациенты испытывают проблемы с дыханием, и в любой момент может потребоваться экстренное наложение трахеотомии. Существующие методы хирургического и консервативного лечения не всегда эффективны, особенно это касается ранних сроков возникновения двустороннего паралича гортани, когда возможна спонтанная реиннервация и восстановление подвижности хотя бы одной из сторон голосовых складок. Проблема двустороннего паралича гортани и методов лечения, особенно в ранние сроки, актуальна и по сей день. Дыхательная недостаточность, которая может возникнуть остро на фоне паралича и гипертонуса мышц гортани вследствие нарушения иннервации несет риски и угрозу жизни такого пациента. Восстановить вентиляцию трахеобронхиального дерева, улучшить качество жизни таких пациентов стало причиной поиска альтернативных способов воздействия на гипертонус мышц аддукторов гортани, которые влияют на натяжение голосовых складок. В последние несколько лет появились сведения о применении ботулотоксина типа А при различных неврологических заболеваниях, таких как ларингеальная дистония, спазматические дистонии в гортаноглотке, тремор гортани, гипертонус пищевода, цервикальная дистония [5-7]. Данный препарат используется в клинической практике врачей самых разных специальностей: неврологов, косметологов, дерматологов, пластических хирургов, офтальмологов, стоматологов, ортопедов, ортодонтонтов, отоларингологов, онкологов, реабилитологов, гастроэнтерологов, урологов, проктологов, гинекологов, даже психотерапевтов [8]. Своё распространённое применение в медицине и косметологии БТА получил из-за уникального воздействия, основанного на химической денервации, блокировании выброса в нервной клетке ацетилхолина. Пресинаптическое нервное окончание задействует данный процесс для нервно-мышечной передачи импульсов, а локальное воздействие позволяет вводить препарат в любую доступную зону. Совокупность этих факторов определяет терапевтическую ценность ботулотоксина, в основе которого лежит миорелаксирующий эффект. Так,

интраларингеальное введение ботокса используется для купирования тремора голосовых складок при аддукционной дистонии и лечения неврологических спазмов мышц гортани [9]. Введение ботулотоксина в крикотиреоидные мышцы при нарушенной иннервации облегчало дыхание больных [10]. Показан терапевтический потенциал ботулотоксина типа А при лечении спастической дисфонии у больных рассеянным склерозом [11]. Также выявлен эффект инъекций ботулинического токсина типа А в боковую крикоаритеноидную мышцу у больных при гранулезном поражении голосовых связок [12].

Однако введение ботулотоксина в мышцы гортани, влияющие на натяжение и напряжение голосовых складок, такие как перстнещитовидная и голосовая мышца, не описаны в литературе. Гипертонус этих мышц, вследствие нарушенной иннервации гортани, сохраняет голосовые складки в сильном натяжении. Создание временной химической денервации в этих мышцах с целью улучшения дыхания актуально и не исследовано. В связи с этим применение высокоочищенного ботулотоксина типа А препарата «Ксеомин» в лечении двустороннего паралича гортани значимо и представляет большой терапевтический потенциал.

Цель исследования: изучить влияние ботулотоксина типа А путем создания временной химической денервации в перстнещитовидной и голосовой мышце, а также оценить возможное снижение функционального класса дыхательной недостаточности у больных с двусторонним параличом гортани.

Материалы и методы исследования: основная группа из 27 больных с ДПГ, которым проводились инъекции в мышцы гортани препаратом «Ксеомин» (БТА), и 10 здоровых доноров для сравнения данных спирометрии до и после инъекции. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Медицинского центра «АВИЦЕНА» (Протокол № 56 от 29 ноября 2019). До включения в исследование от всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие о процедуре лечения и возможных осложнениях.

Давность заболевания от 1 года до 6 лет. Кроме этого, нами не выявлено значимого различия по количеству женщин и мужчин в основной группе больных ДПГ и в группе доноров ($\chi^2 = 0,54$; $p = 0,463$). В то же время по количеству женщин и мужчин группа сравнения больных ДПГ статистически значимо отличалась от группы доноров ($\chi^2 = 5,3$; $p = 0,0213$). Таким образом, основная группа больных ДПГ и группа сравнения больных ДПГ сопоставимы по половому признаку ($p > 0,05$).

Пациентам наряду со стандартными общеклиническими обследованиями (сбор жалоб, анамнеза, оценка особенностей течения заболевания) проводился эндоскопический контроль

гибким фиброскопом фирмы KARL STORZ диаметром 2,5 мм до инъекции, спустя 14 дней и 4 месяца после инъекции, оценивалась подвижность голосовой складки, фонация, одышка, дискомфорт при глотании, кашель, записывалась спирометрия.

Основной группе пациентов вводился препарат в щиточерпаловидные и голосовые мышцы под контролем гибкого фиброскопа. Специальной иглой для спинномозговой пункции 24G, под контролем эндоскопа вводился БТА в объеме 10 ЕД в голосовые складки и в щиточерпаловидные мышцы под контролем зрения, для этих целей была смоделирована 3D-модель, как правильно и под каким углом необходимо вводить препарат.

Критерии оценки эффективности лечения: показатели спирометрии, расстояние между голосовыми складками через 14 дней и 4 месяца.

Критериями включения пациентов в исследование были: ДППГ после перенесенной операции на органах шеи, отсутствие ранее проводимой терапии.

Критерии исключения пациентов: острые и обострение хронических воспалительных заболеваний, в том числе прием антибактериальных препаратов, миастении, склонность к образованию келоидных рубцов, аллергические реакции на компоненты препаратов, используемых для инъекции.

Результаты исследования и их обсуждение. Введение Ксеомина® в мышцы гортани у больных ДППГ способствовало значимому увеличению просвета голосовой щели в сравнении с исходными значениями как в общей группе больных, так и с учетом половой принадлежности больных.

Величина прироста расстояния между голосовыми складками гортани в общей группе больных ДППГ находилась в пределах 3-4 мм, в подгруппе женщин - в пределах 3-4 мм, а среди мужчин - в пределах 3 мм. В то же время исходные значения расстояния между голосовыми складками, а также после инъекции Ксеомина® в мышцы гортани по показателям были значимо меньше, чем в группе доноров ($p < 0,05$).

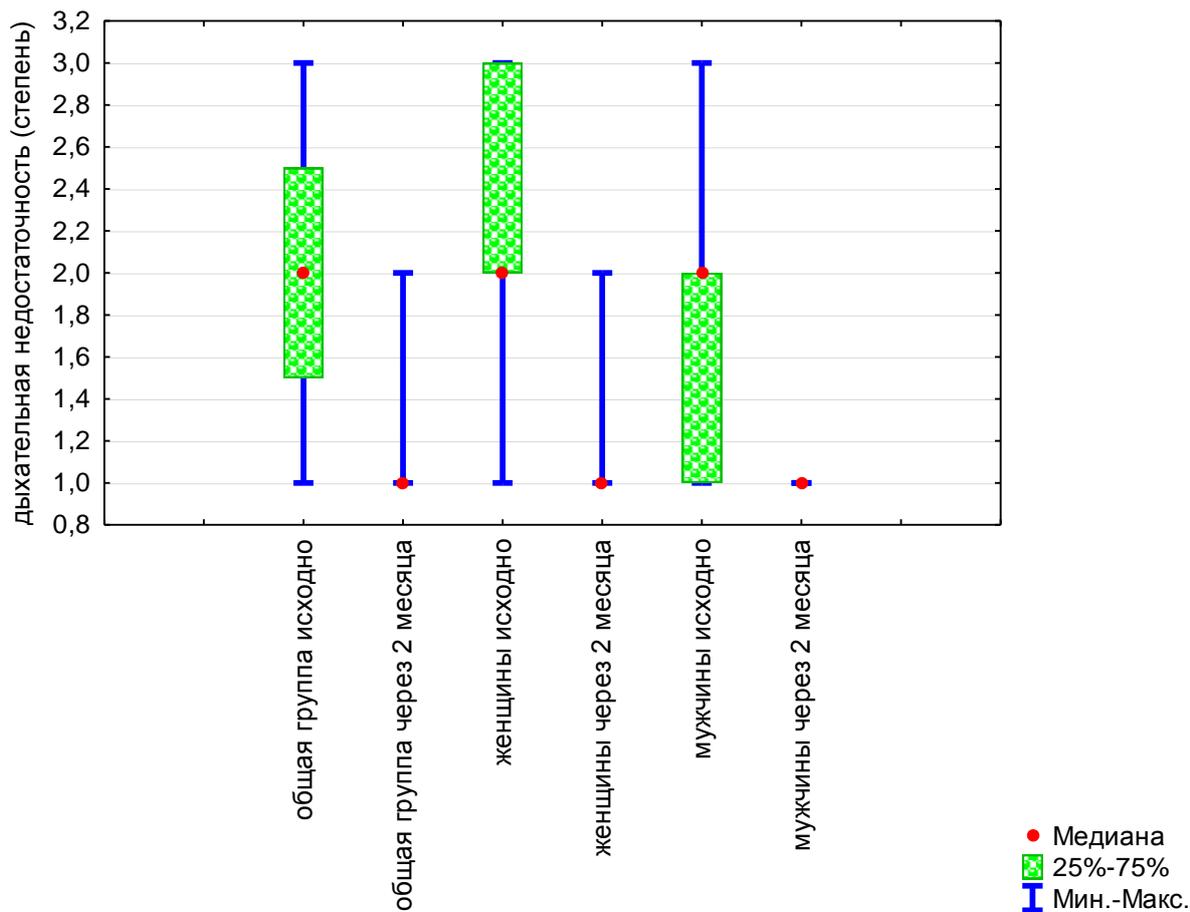
Инъекции Ксеомина® в мышцы гортани способствовали улучшению показателей функции внешнего дыхания. Так, значимо увеличивается форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), пиковая скорость выдоха (ПЭФ), а также мгновенная объемная скорость после выдоха 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких (МЕФ25, МЕФ50 и МЕФ75), и уменьшается сопротивление воздуху на выдохе (ОФВ1/ФЖЕЛ, индекс Генслера) в сравнении с исходными значениями данных параметров ($p < 0,05$).

Влияние инъекции Ксеомина® в мышцы гортани на функцию внешнего дыхания в опытной группе больных ДПГ (Ме, Q1-Q3)

Параметры внешнего дыхания	Группа сравнения ДПГ (n=44)		Доноры (n=10)
	исходные значения	спустя 2 месяца после лечения	
ФЖЕЛ (л)	2,015 (1,07-2,2) *	3,125 (2,99-3,3) *,**	4,3 (4,12-5,0) *
ОФВ1(л)	1,615 (1,13-1,83) *	2,68 (2,36-2,89) *,**	3,29 (3,04-4,3)
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	68 (64-75,5) *	87 (78-89,5) *	83 (77-89)
ПЭФ (л)	2,035 (1,04-2,12) *	3,15 (3,025-3,73) *,**	7,47 (6,23-9,28)
МЕФ75 (л/с)	1,28 (0,83-2,065) *	3,03 (2,445-3,74) *,**	6,53 (5,05-8,37)
МЕФ50 (л/с)	1,4 (0,87-1,52) *	2,57 (1,96-2,72) *	3,98 (2,49-5,17)
МЕФ25 (л/с)	0,9 (0,79-1,075)	2,21 (2,02-2,41) *	1,09 (0,78-2,03)

Примечание. ДПГ - двусторонний паралич гортани, ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 секунду, ОФВ1/ФЖЕЛ - индекс Генслера, отражающий скорость воздушного потока, ПЭФ - пиковая скорость выдоха, МЕФ75 - мгновенная объемная скорость после выдоха 75% форсированной жизненной емкости легких, МЕФ50 - мгновенная объемная скорость после выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких, МЕФ25 - мгновенная объемная скорость после выдоха 25% форсированной жизненной емкости легких. * $p < 0,05$ в сравнении с донорами по U-критерию Манна-Уитни, ** $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями по U-критерию Манна-Уитни.

Инъекции препарата Ксеомин® в мышцы гортани больным ДПГ способствовали снижению функционального класса дыхательной недостаточности (рисунок; $p < 0,05$). Частота встречаемости ДН I степени выраженности в основной группе больных ДПГ до инъекций Ксеомина® в мышцы гортани выявлена в 97,73% случаев, а после лечения – в 25% случаев ($\chi^2=49,08$; $p=0,00001$). ДН II степени выраженности в основной группе больных ДПГ выявлена в 50% случаев до и в 2,27% случаев после инъекций Ксеомина® в мышцы гортани ($\chi^2=25,96$; $p=1=0,00001$), а ДН III степени выраженности встречалась в 25% случаев до и в 0% случаев после инъекций Ксеомина® в мышцы гортани ($\chi^2=12,52$; $p=0,0004$).



*Влияние инъекций препарата Ксеомин® в мышцы гортани больным ДПП на выраженность дыхательной недостаточности. ДПП - двусторонний паралич гортани, * $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением по U-критерию Манна-Уитни*

В целом результаты исследования влияния инъекций Ксеомина® в мышцы гортани у больных ДПП выявили позитивный терапевтический потенциал, выразившийся в увеличении расстояния между голосовыми складками, улучшении функций внешнего дыхания и снижении функционального класса дыхательной недостаточности.

Исследуемая группа характеризовалась длительностью заболевания от 1 года до 6 лет больных с ДПП. Нами разработана методика введения высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) в дозировке 10-15 ЕД на глубину до 1-2 см через прокол перстнещитовидной мембраны в перстнещитовидные мышцы (musculus cricothyroideum) и голосовые мышцы (musculus vocalis) с обеих сторон под визуальным контролем, осуществляемого через фиброскоп.

Выявлена эффективность инъекций Ксеомина® в мышцы гортани больных ДПП по данным ларингоскопии и спирографии.

Терапевтический потенциал инъекций Ксеомина® в мышцы гортани показал выраженное влияние ботулинического токсина типа А на увеличение голосового просвета гортани после лечения с ее исходным показателем ($r=0,474062$; $p<0,05$), что указывает на устранение спазма мышц и, как следствие, увеличение голосовой щели. Нами показано, что ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) в группе больных, получивших инъекцию Ксеомина® в мышцы гортани, приросла на 110% от исходного значения, а в группе, получившей курс фонопедической коррекции, не выявлено какого-либо изменения данного параметра функции внешнего дыхания ($p<0,01$). Также на фоне лечения инъекцией Ксеомина® в мышцы гортани отмечено увеличение на 95% ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду), на 25% ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Генслера, отражающий скорость воздушного потока), на 128% ПЭФ (пиковая скорость выдоха), на 131% МЕФ75 (мгновенная объемная скорость после выдоха 75% форсированной жизненной емкости легких), на 112% МЕФ50 (мгновенная объемная скорость после выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких) и на 145% МЕФ25 (мгновенная объемная скорость после выдоха 25% форсированной жизненной емкости легких). Кроме этого, инъекции Ксеомина® в мышцы гортани больным ДПГ значительно снижали функциональный класс дыхательной недостаточности на 41% от исходной степени тяжести.

Нами показано, что введение высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в дозировке 10-15 ЕД на глубину до 1-2 см через прокол перстнещитовидной мембраны в перстнещитовидные мышцы и голосовые мышцы с обеих сторон способствует увеличению просвета голосовой щели, улучшению параметров функции внешнего дыхания и снижению степени выраженности дыхательной недостаточности. Так, расстояние между голосовыми связками увеличилось с 2 до 5 мм. Форсированная емкость легких (ФЖЕЛ) в опытной группе приросла на 0,81-2,13 л. Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в опытной группе увеличился на 0,78-1,37 л. Скорость воздушного потока (ОФВ1/ФЖЕЛ) в опытной группе увеличилась на 8,5-21,52. Пиковая скорость в опытной группе выросла на 1,07-2,09 л. Мгновенная объемная скорость после выдоха 75%, 50% и 25% форсированной жизненной емкости легких (МЕФ75, МЕФ50 и МЕФ25) в опытной группе увеличилась на 0,99-2,06, 0,9901,55 и 1,02-1,51 л/с соответственно. Дыхательная недостаточность в опытной группе уменьшилась в среднем на 0,98 степени.

В доступной нам литературе нет сведений об использовании высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в лечении больных двусторонним параличом гортани. В то же время имеются сведения о применении данного препарата при других патологических процессах. Так, показана эффективность введения препарата у больных с дистонией гортани в 31% случаев [13]. Авторы отмечают эффект ботулинического токсина

типа А при одышке, обусловленной нарушениями функционирования гортани (паралич гортани, дистония гортани, парадоксальная подвижность голосовых связок) [14]. В работе анализируется эффективность лечения ботулиническим токсином типа А больных ларингеальной синкинезией. Так, отмечен эффект у больных с односторонним параличом гортани [15].

Таким образом, впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ введения высокоочищенного ботулинического токсина типа А (Ксеомин®) в мышцы гортани с целью улучшения дыхания у больных с двусторонним параличом гортани. Данный метод лечения является безопасным и эффективным. Не выявлено побочных нежелательных эффектов введения Ксеомина® у больных ДПП после лечения. Учитывая проведенный статистический анализ спирометрии эндоскопического контроля за расстоянием между голосовыми складками до и после лечения, полученные данные свидетельствуют о значимом улучшении дыхания у таких пациентов, что позволяет внедрить данный способ лечения ДПП в клиническую практику.

Выводы. Проведенное сравнительное исследование показало большую клиническую эффективность предлагаемого метода лечения двустороннего паралича гортани, что подтверждают показатели спирометрии, показатели эндоскопического осмотра и увеличение расстояния между голосовыми складками. Разработанный и запатентованный метод может быть внедрен в клиническую практику для улучшения дыхания у больных с ДПП и снижения функционального класса дыхательной недостаточности.

На данную методику получен патент «Способ лечения двустороннего паралича мышц гортани» [16].

Список литературы

1. Saad M. Alqahtani, Basem Almussallam, Amani Salem Alatawi, Nada Awad Alsuhami, Amani Albalawi, Nada Saleh Albalawi, Attiya M Alzahrani, Yousef Alalawi Post-Thyroidectomy Complications and Risk Factors in Tabuk Saudi Arabia: A Retrospective Cohort Study. Cureus. 2020. Vol. 12 (10). P. e10852.
2. Кирасирова Е.А., Афуткина Н.В., Мамедов Р.Ф., Пиминиди О.К., Гогорева Н.Р., Резаков Р.А., Кузина Е.А. Возможности реконструктивно-пластической хирургии при стенозе гортани и трахеи различной этиологии // Вестник КазНМУ. 2014. № 2 (3). [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-rekonstruktivno-plasticheskoy-hirurgii-pri-stenoze-gortani-i-trahei-razlichnoy-etilogii/viewer> (дата обращения: 12.03.2021).

3. Necati Enver, Can Doruk, Ismail C. Sormaz, Ozer Makay, Mehmet Uludag Awareness of Thyroid Surgeons on Voice and Airway Complications: An Attitude Survey in Turkey. *J. Voice*. 2021. Vol. 35 (1). P. 129-135.
4. Rosenthal L.H., Banninger M.S., Deb R.H. Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology over 20 years. *Laryngoscope*. 2007. Vol. 117. P1864-1870.
5. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е., Котляров В.В., Коренко Л.А., Залялова З.А., Фальковский И.В., Шперлинг Л.П., Антипова Л.Н., Антипенко Е.А., Мингазова Л.Р., Сойхер М.И., Красавина Д.А. Фокальные дистонии и их лечение препаратом диспорт (ботулинический токсин типа А) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 112 (5). С. 81-89.
6. Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю. Цервикальная дистония: пути повышения эффективности ботулинотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. № 120 (6). С. 137-143. DOI: 10.17116/jnevro2020120061137.
7. Толмачева В.А., Нодель М.Р., Салоухина Н.И. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. № 10 (3). С. 135-140.
8. Sean Lewis, Peak Woo Botulinum toxin in management of synkinesis in patients with unilateral and bilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*. 2018. Vol. 128 (2). P. 447-450. DOI: 10.1002/lary.26839.
9. Michael S. Benninger, Andrea Hanick, Douglas M. Hicks. Cricothyroid Muscle Botulinum Toxin Injection to Improve Airway for Bilateral Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis, A Case Series. *J. Voice*. 2016. Vol. 30 (1). P. 96-99. DOI: 10.1016/j.jvoice.2015.02.008.
10. Benninger M.S., Hanick A., Hicks D.M. Cricothyroid muscle botulinum toxin injection to improve airway for bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis, a case series. *J. Voice*. 2016. Vol. 30 (1). P. 96-99.
11. Restivo D.A., Marchese-Ragona R., Patti F., Solaro C., Maimone D., Zappalá G., Pavone A. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. *Eur J. Neurol*. 2011. Vol. 18 (3). P. 486-490.
12. Joanne Pham, Sheng Yin, M Morgan, F Stucker, Cherie-Ann Nathan Botulinum toxin: helpful adjunct to early resolution of laryngeal granulomas. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2004. Vol. 118 (10). P. 781-785 DOI: 10.1258/0022215042450788.
13. Lopez Del Val L.J., Sebastian-Cortes J.M., Bellosta-Diago E., Santos-Lasaoasa S., Vinuesa-Buitron P.R., Lois-Ortega Y., Valles-Varea H., Lopez-Garcia E. Laryngeal dystonia: novel forms of therapeutic administration of botulinum toxin by direct routes. *Rev. Neurol*. 2018. Vol. 66 (11). P. 368-372.

14. Woisard V., Liu X., Bes M.C., Simonetta-Moreau M. Botulinum toxin injection in laryngeal dyspnea. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2017. Vol. 274 (2). P. 909-917.
15. Lekue A., Garcia-Lopez I., Santiago S., Del Palacio A., Gavilan J. Diagnosis and management with botulinum toxin in 11 cases of laryngeal synkinesis. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2015. Vol. 272 (9). P. 2397-2402.
16. Станишевский Р.О. Способ лечения двустороннего паралича мышц гортани // Патент РФ № 2602223. Патентообладатель Станишевский Р.О. 2016. Бюл. № 31.