

Функциональные улучшения травматических рубцов и рубцовых контрактур при лечении абляционным фракционным лазером

Peter R. Shumaker, MD, Julia M. Kwan, MD, John T. Landers, MD, and Nathan S. Uebelhoer, DO, San Diego, California¹

ИСТОРИЯ ВОПРОСА. В литературных источниках встречается все большее количество сообщений об использовании абляционной фракционной шлифовки (АФШ) с целью лечения таких косметических недостатков кожи, как дисхромия, морщины и нарушения структуры кожи. При этом работы о применении этой процедуры для лечения пациентов с травматическими рубцами и рубцовыми контрактурами весьма малочисленны. В данной работе представлен наш опыт применения АФШ для лечения рубцов с описанием четырех показательных клинических случаев и с предположениями о возможных механизмах действия.

МЕТОДЫ. Четыре пациента с функциональными дефицитами, связанными с тяжелыми рубцовыми контрактурами, проходили до 3-х сеансов лечения абляционным фракционным СО₂-лазером с интервалом от одного до двух месяцев. План лечения был индивидуальным, лечение начиналось спустя 2 месяца после повреждения или последней пластической операции. Все процедуры проводились в амбулаторных условиях с применением местной анестезии, сопровождаемой усиленным воздушным охлаждением. Уход за кожей после процедур заключался в наложении 2-3 раза в день укусовых компрессов и нанесении мази на обработанную область в течение 3-х дней после лечения. Болевые ощущения после процедуры были минимальными, поэтому всем пациентам было позволено возобновить физиотерапевтическое лечение в тот же день.

РЕЗУЛЬТАТЫ. АФШ переносится пациентами хорошо, без серьезных осложнений. У всех пациентов был отмечен длительный и кумулятивный положительный эффект, проявляющийся в улучшении подвижности и общих функциональных возможностей кожи. АФШ может избавить от хирургического вмешательства и облегчить возвращение к полноценной жизнедеятельности или жизнедеятельности, которая возможна при сопутствующих повреждениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. АФШ – новый, хорошо переносимый, эффективный способ лечения, который дополняет традиционную реабилитационную терапию пациентов с травматическими рубцами и рубцовыми контрактурами. Результаты работы приводят к мысли о необходимости более раннего начала лечения, а также смещают фокус на функциональные улучшения.

(J Trauma Acute Care Surg. 2012;73: S116YS121. Copyright * 2012 by Lippincott Williams & Wilkins)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: Терапевтическое исследование, уровень V.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазер; фракционный; абляционный; рубец; контрактура.

¹ Отделение Дерматологии, Военно-морской Медицинский центр, Сан-Диего, Калифорния
Материал этой статьи был представлен на пленарной сессии ежегодной конференции «Применение передовых технологий в уходе за жертвами боевых действий», Форт-Лодердейл, Флорида, Август 2011.
Взгляды, отраженные в данной статье, являются авторскими и не являются официальной политикой или позицией Военно-Морского Министерства, Министерства обороны или Правительства США.
Адрес для переписки: Peter R. Shumaker, доктор медицины, Отделение Дерматологии, Военно-морской Медицинский центр, 34800 ул. Доктора Боба Уилсона, Модуль 300, Сан-Диего, Калифорния, США 92134; e-mail: peter.shumaker@med.navy.mil.

Со времени своего появления в 2007 году абляционная фракционная шлифовка (АФШ) обрела значительную популярность при лечении множества косметических недостатков кожи, таких как морщины, дисхромия и даже акне, хирургические и послеожоговые рубцы.¹⁻⁵ В литературных источниках имеется небольшое количество сообщений о случайных улучшениях в состоянии рубцовых контрактур, но при этом почти не встречаются сообщения о функциональных улучшениях, связанных непосредственно с применением процедуры АФШ.^{6,7}

В течение десятилетия военных конфликтов количество раненых с уродующими и калечащими рубцами значительно возросло. С целью более эффективного удовлетворения эстетических и функциональных потребностей таких пациентов Отделение Дерматологии Военно-морского Медицинского центра в Сан-Диего основало клинику лечения рубцов в рамках всеобъемлющей программы эстетического восстановления. Предварительные клинические наблюдения, выполненные авторами, дают основания полагать, что при лечении рубцов АФШ проявляет устойчивую эффективность и исключительную безопасность в широком диапазоне приложений. В целях применения новой техники для лечения более широкой группы людей, а также в целях активизации дальнейших научных исследований, мы описываем здесь четыре независимых клинических случая, которые иллюстрируют предполагаемую нами универсальность и функциональную значимость АФШ при травматических повреждениях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Четверо мужчин с изнуряющими рубцовыми контрактурами подверглись лечению в соответствии с протоколом АФШ (Таблица 1). Ко времени начальной оценки все пациенты участвовали во всеобъемлющих реабилитационных программах, которые включали в себя интенсивные физио- и трудотерапию, профессиональный уход за ранами и другие необходимые виды лечения. Пациенты с остаточными функциональными дефицитами, обусловленными рубцовыми контрактурами, на фоне значительного снижения скорости или остановки улучшения,

были отправлены на дерматологическую оценку. Пациентам со значительной рубцовой гипертрофией назначалась дополнительная стероидная терапия; пациенты №2 и №4 получали фокальные инъекции триамцинолона ацетонида в концентрации 40 мг/мл в течение 2-4-х недель после сеансов АФШ. Пациент №3 применял нитрат серебра путем его местного нанесения на фокальную область чрезмерной грануляционной ткани одновременно с АФШ прилежащих областей кожи.

ПРОТОКОЛ АФШ

Лечение проводилось в клинике и не сопровождалось применением седативных или системных обезболивающих средств. За 60-90 мин до лечения окклюзивно применяли местный анестетик (LMX, Ferndale Laboratories, Inc., Ферндейл, Мичиган, США). В случае необходимости для анестезии фокальных областей, обладающих повышенной чувствительностью, применялось местное введение стандартного 1%-го раствора лидокаина с эпинефрином. Для устранения дискомфорта во время процедуры использовалась система усиленного охлаждения воздуха (Zimmer MedizinSystems, Ирвайн, Калифорния, США).

После получения правильно оформленного информированного согласия было проведено лечение CO₂-лазером (длина волны 10600 нм), снабженным микроабляционным фракционным ручным манипулятором (Deep Fx, Ultrapulse Encore, Lumenis, Санта Клара, Калифорния, США). План лечения был индивидуальным и зависел от множества факторов, таких как толщина рубца, степень заживления, локализация, наличие неровностей структуры и пигментации. Лечение проводилось за один прогон, единичным импульсом без повторной обработки одной и той же области на поверхности рубца (Рис.1). Используемая энергия импульса была пропорциональна желаемой глубине обработки (до 2-х мм) и варьировалась от 17,5 мДж до 50 мДж в зависимости, прежде всего, от толщины шрама, оцененной при помощи пальпации. Значение плотности было обратно значению используемой энергии импульса и составляло от 5% до 15%.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов и результаты лечения абляционным фракционным лазером

№ п/п	Возраст, лет	Пол	Тип повреждения	Локализация рубца/контрактуры	Функциональное нарушение	Время, прошедшее после повреждения/последней операции	Результаты (объем лечения)
1	25	М	Бензиновый ожог	На левой верхней конечности через локтевую ямку, по дорсальной поверхности запястья и кисти	Нарушено разгибание локтевого сустава; неспособность сжать руку в кулак; невозможность кистевого захвата	4 месяца	10-й день после процедуры: значительное улучшение подвижности кисти 6-я неделя: подвижность и сила кистевого захвата приближаются к нормальным значениям 4-й месяц: практически полное восстановление функций кисти (два сеанса лечения)
2	24	М	Термический ожог	На левой ноге по латеральной поверхности бедра к голени через колено	Ограниченное разгибание ноги; нарушение походки	5 месяцев	3-й день после процедуры: улучшение разгибания ноги на 12 градусов; отменены регулярные осмотры рубца 6-й месяц: восстановление походки (два сеанса лечения) 2-й год: устойчивые улучшения
3	22	М	Взрыв самодельного взрывного устройства, приведший к ампутации обеих ног выше колена	Левая ампутационная культя	Ограниченная подвижность кожи с инвагинациями; хрупкость кожи, хронические эрозии/язвы; чрезмерная грануляционная ткань; нетерпимость к ножному протезу	2 месяца	10-й день после процедуры: повышение эластичности и размягчение рубца; постепенное заживление эрозий/язв 3-я неделя: непрерывные улучшения структуры рубца, эластичности, степени заживления раны; привыкание к гнезду протеза и увеличение времени физиотерапии 3-й месяц: отличная эластичность рубцов, выносливость; участие в полной программе реабилитации при протезировании (два сеанса лечения и применение нитрата серебра в области грануляционной ткани)
4	20	М	Огнестрельное ранение, лапаротомия и паховая диссекция	Туловище, вертикальный прямолинейный гипертрофический контрактированный рубец длиной 20 см, вытянутый вдоль срединной линии живота и паха	Сложности с прямостоянием, лежанием на плоской поверхности и переходом из сидячего положения в стоячее с связи с контрактурой рубца на животе; боль	4 месяца	14-й день после процедуры: размягчение рубца, улучшение подвижности, снижение болевых ощущений 3-й месяц: постепенное уплощение рубца; дальнейшее ослабление боли и улучшение подвижности (два сеанса лечения, перемежающиеся введением триамцинолона ацетонида) 9-й месяц: непрерывные улучшения, в том числе подвижности (четыре сеанса лечения)

ПОСЛЕПРОЦЕДУРНЫЙ УХОД

На обработанную область наносили тонкий слой мази на основе нефти и для удобства накрывали ее не прилипающими подкладками и защищали эластичной пленкой. В течение первых 48-72 часов после процедуры было предписано наложение укусовых компрессов в течение 15-20 мин 2-3 раза в день, с последующим повторным нанесением мази. Процедуры проводились с интервалом в 1-2 месяца, сопутствующая физиотерапия возобновлялась в день процедуры.



Рис. 1. Внешний вид кожи непосредственно после процедуры АФШ. Фракционные микростолбики выглядят как отпечаток с мозаичным узором на поверхности кожи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов и результаты АФШ представлены в Таблице 1. Лечение, в общем, переносилось хорошо. В течение процедуры пациенты испытывали легкий дискомфорт, а после процедуры – минимальные болевые ощущения и кожный зуд, похожие на симптомы солнечного ожога. В течение нескольких минут по ходу процедуры на коже проявлялась легкая эритема с волдырями и умеренные серозные

выделения с редкими временными капиллярными кровотечениями, которые проходили самопроизвольно. Все пациенты в 1-2-ю недели после первого сеанса лечения заявляли о том, что почувствовали улучшение в состоянии здоровья. Так пациент №3 сообщил об ускоренном заживлении раны, а пациенты №№1, 2, 4 - об улучшении подвижности. При этом все пациенты заявляли о повышении эластичности рубца, улучшении его структуры, цвета и общего состояния. Положительный эффект лечения был длительным и кумулятивным.

Пациент №1 за 4 месяца до клинического осмотра получил обширные ожоги. К моменту осмотра пациент, в общем, чувствовал себя хорошо, но его беспокоила постоянно усугубляющаяся лентовидная рубцовая контрактура, простирающаяся от передней стенки левой подмышечной впадины через локтевую ямку по дорсальной стороне запястья и кисти. Невозможность полностью сжать руку в кулак мешала ему выполнять профессиональные обязанности. Через 10 дней после первичной процедуры АФШ контрактурованной области диапазон возможных движений расширился, а кистевой захват улучшился (Рис. 2А, 2В). При следующем визите через 6 недель пациент сообщил о постоянных улучшениях подвижности и кистевого захвата, а также о возвращении способности готовить еду. В этот же визит пациент прошел второй сеанс лечения. К 4-му месяцу после первого сеанса произошло практически полное восстановление подвижности кисти.

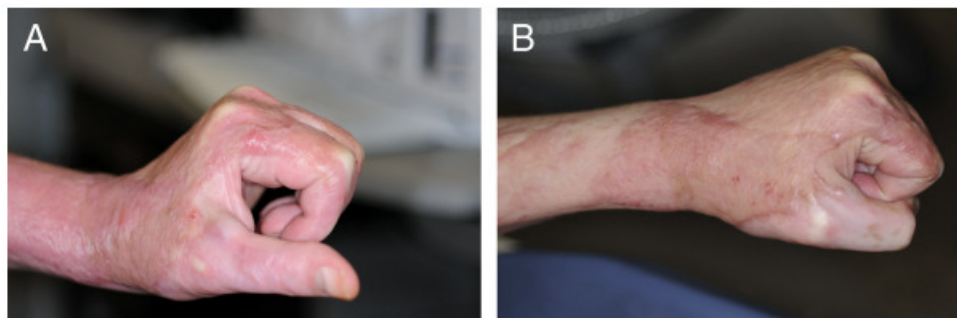


Рис. 2. А, Пациент №1 демонстрирует ограниченную способность сжимать руку в кулак до процедуры АФШ вследствие травматической рубцовой контрактуры на дорсальной поверхности запястья и кисти. В, Пациент №1 демонстрирует улучшение подвижности и кистевого захвата через 10 дней после первого сеанса АФШ.

Ко времени первоначальной оценки и лазерной терапии, пациент №2 уже запланировал лечение рубцов методом растяжения и пересадки кожи с целью устранения тяжелой рубцовой контрактуры на латеральной поверхности левого колена. Через 3 дня после первой процедуры АФШ он заметил, что нога стала разгибаться на 12 градусов больше, а хроническая эрозия полностью эпителизировалась (Рис. 3А, 3В). Результаты лечения были настолько обнадеживающими, что хирургическое вмешательство было отменено. После второго сеанса лечения пациент сообщил о постоянном улучшении подвижности сустава, которая полностью восстановилась через полгода. Через два года после первого сеанса АФШ у пациента наблюдался устойчивый положительный эффект лечения и нормализация активности (Рис. 3С).

Пациент №3 в острой фазе лечения нуждался в обширной пересадке расщепленного кожного лоскута на левую ампутационную культю. При первом осмотре в дерматологической клинике он был не в состоянии начать использовать протез левой ноги, вследствие обширной контрактуры, сопровождающейся хрупкостью кожи, множественными незаживающими эрозиями и язвами, а также из-за наличия области чрезмерной грануляционной ткани, не поддающейся лечению нитратом серебра или обычными средствами ухода за раной (Рис. 4А, 4В). Через 3 недели после первого сеанса АФШ, произошли значительные улучшения: возросли скорость заживления раны, эластичность кожи, выносливость, что позволило пациенту начать использовать

протез (Рис. 4С). Ко времени второго сеанса АФШ (через 3 месяца после первого) улучшения прогрессировали, пациент был полностью вовлечен в программу реабилитации, включающую в себя длительные прогулки (Рис. 4D, 4E).

Пациент №4 при поступлении в клинику дерматологии имел изнуряющие контрактированные и гипертрофические рубцы, пересекающие срединную линию живота и пах (Рис.5А). Через 2 недели после первого сеанса АФШ при визуальном осмотре обнаружилось ослабление контрактуры, что сопровождалось субъективными ощущениями улучшения подвижности. По причине сильной гипертрофии абдоминального рубца в схему лечения были добавлены инъекции в область рубца триамцинолона ацетонида. Пациент пошел два цикла лечения АФШ с последующим двухнедельным лечением триамцинолоном ацетонида. Примерно через 3 месяца после первого сеанса АФШ у пациента наблюдались прекрасные симптоматические улучшения, сопровождающиеся заметным размягчением рубца и ослаблением контрактуры. Два дополнительных сеанса АФШ были проведены с 6-ти недельным интервалом, но сразу после лазерной терапии, вследствие повышенной проницаемости, инъекции триамцинолона ацетонида были заменены на местное нанесение суспензии этого лекарства. Примерно через 9 месяцев после первого сеанса АФШ наблюдались нарастающие улучшения и исчезновение симптомов (Рис. 5В).



Рис. 3. А, Пациент №2 демонстрирует сниженную способность разогнуть левое колено по причине рубцовой контрактуры. В, Пациент №2 демонстрирует улучшение подвижности через три дня после первого сеанса АФШ. Обратите внимание на постепенное заживление эрозий. С, Пациент №2 демонстрирует прогрессирующие и устойчивые улучшения подвижности примерно через 2 года после первого сеанса АФШ.

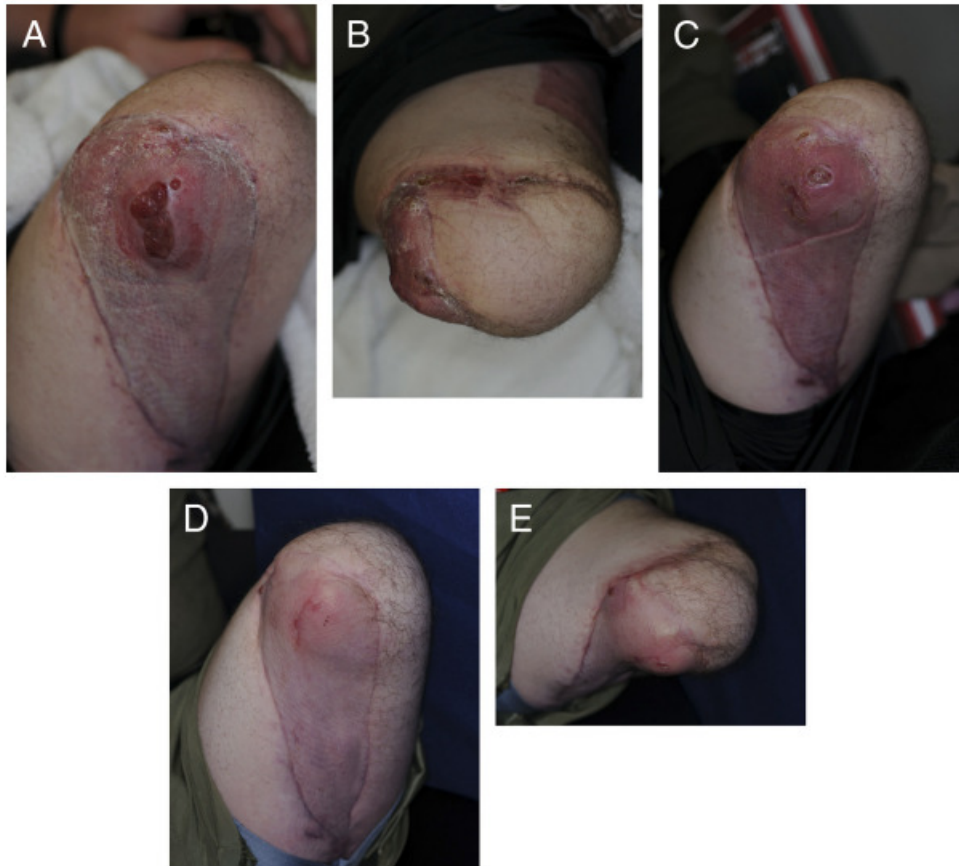


Рис. 4. А, Ампутиционная культя пациента №3 перед началом лечения АФШ, наблюдаются рубцовая контрактура и инвагинации кожи, хронические эрозии и язвы, неровности структуры и обширные области избыточной грануляционной ткани. В. Передний дистальный ракурс ампутиционной культя пациента №3 перед началом лечения. С, 3 недели после первого сеанса АФШ, пациент №3 демонстрирует быстрое заживление ран и улучшение состояния кожи. D, пациент №3 демонстрирует значительные улучшения: повышение эластичности кожи, улучшение структуры и цвета кожи, заживление ран через 3 месяца после начала лечения. Е, Пациент №3 демонстрирует передний дистальный ракурс ампутиционной культя через 3 месяца после начала лечения.



Рис. 5. А, Гипертрофический контрактированный рубец, появившийся у пациента №4 вследствие линейной лапаротомии, до начала лечения. В, Пациент №4 демонстрирует уплощение рубца и существенное ослабление контрактуры вследствие АФШ, совмещенной с инъекциями в область рубца триамцинолона ацетонида

Никаких серьезных побочных эффектов АФШ, включая кожные инфекции, усиление рубцевания, чрезмерную боль, ограничение активности, не наблюдалось. Физиотерапия, проводимая сразу после процедур АФШ, переносилась хорошо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожоги и травмы, полученные как на поле боле, так и вне его зачастую приводят к появлению уродующих и инвалидизирующих рубцов, что может приводить к глубоким негативным психологическим и функциональным последствиям. Рубцовые контрактуры суставов могут снижать подвижность, а сами рубцы могут осложнять ношение протезов, что препятствует полной физической реабилитации.

Традиционное лечение рубцовых контрактур обычно начинается с принятия консервативных мер, таких как ношение компрессионного трикотажа, массаж, прогревание, ультразвук, физио- и трудотерапия, инъекция стероидных препаратов в область повреждения. В случае тяжелых и серьезных контрактур может потребоваться хирургическое вмешательство, включающее рассечение и устранение, пересадку кожи, лоскутирование, шинирование. Однако, хирургическое лечение может не иметь должного эффекта, в связи с непредсказуемостью результатов, высокой вероятностью повторного проявления и возможными ослаблениями.^{8,9} Кроме того, психологические факторы, такие как посттравматический стресс, могут привести к неготовности пациента к проведению дополнительных хирургических процедур.

Использование АФШ для лечения легких рубцов, возникающих вследствие акне или инцизионной хирургии, широко используется дерматологии. Однако, ограниченная глубина проникновения излучения нефракционного абляционного CO₂ лазера, а также сниженное количество аднексальных структур, нарушенная структура, снижение общего заживляющего потенциала в случае обширных рубцов и наличия пересаженной кожи, препятствуют широкому использованию традиционной

абляционной лазерной шлифовки крупных рубцов и контрактур.^{10,11}

Появление абляционной фракционной лазерной технологии дало новые возможности для косметического и функционального лечения пациентов с травматическими рубцами. Принцип фракционного фототермолизиса основывается на опосредованной лазером генерации аккуратных, мозаичных микростолбиках термального повреждений на глубине, обычно недостижимой излучением предшествующих приборов. Относительно большое количество прилегающей необработанной кожи служит источником жизнеспособной ткани, обеспечивающим быстрое восстановление эпителия, неоколлагенез и реконструкцию кожи.^{12,13}

Насколько нам известно, это первое описание серии клинических случаев, относящееся к функциональным улучшениям рубцов и рубцовых контрактур при помощи АФШ. Сообщения других центров фокусируются на ожоговых рубцах, в то время как наш опыт показал, что процедура АФШ может быть эффективной при лечении рубцов, являющихся следствием различных травм. Метод аккуратного мозаичного повреждения кожи с целью индукции синтеза коллагена не является уникальным и используется уже в течение нескольких лет в виде прокалываний кожи иглой (подкожная индукция коллагена).¹⁴ Немного пока что известно о гистопатологическом ответе рубцовой ткани на АФШ. Многочисленные иммуногистохимические исследования, проводимые в рамках испытаний косметических средств, доказывают согласованную динамичную экспрессию различных медиаторов, включая белки теплового шока, матричные металлопротеиназы, факторы роста. Это приводит к эффекту усиленного заживления ран и реконструкции коллагена, который сохраняется в течение 6-ти месяцев после лечения.^{13,15-19}

На первый взгляд кажется трудным совместить применение АФШ и для омоложения старой и фотоповрежденной кожи, и для ослабления рубцовых

контрактура. С нашей точки зрения, восстановительный и реконструирующий эффект, оказываемый на кожу этим уникальным термальным повреждением, является более утонченным и гибким, чем простое сокращение коллагена и неоколлагенез. Объяснение функциональных улучшений рубцовых контрактур возможно состоит в благоприятной реконструкции коллагена, индуцированной правильными настройками лазера и совмещенной с физио-, трудо- и другими терапиями, которые устанавливают новый функциональный порог. Мы думаем, что в случае исключительно гипертрофированных рубцов, добавление применения кортикостероидов может усиливать эффект лазерной терапии, но это требует дополнительных исследований.

При традиционных схемах лечения рубцов до каких-либо вмешательств требуется примерно один год для созревания с целью спонтанного улучшения.²⁰ В описанных в данной работе клинических случаях лазерная терапия была начата между 2-м и 5-м месяцем после повреждения и показала обнадеживающую эффективность и безопасность. Эти начальные исследования должны быть несомненно дополнены дальнейшими контролируруемыми исследованиями. Улучшения, наблюдаемые в данных случаях, были достигнуты после фазы плато, и были значительно более быстрыми, чем могли бы быть в случае спонтанного улучшения. В отсутствие проспективных исследований, это лучшие аргументы для внедрения лазерной терапии. Мы предполагаем, что проведение такой почти безболезненной терапии в течение периода активной реконструкции теоретически может в любом возрасте, начиная с нескольких месяцев после повреждения, повлиять на траекторию развития рубца, способствуя более раннему достижению конечного косметического и функционального эффекта. С нашей точки зрения, АФС следует рассматривать не как возможный заместитель традиционного лечения рубцов, например хирургического вмешательства, а как важный новый инструмент, помогающий оптимизации

результатов после травматических повреждений.

ВКЛАД АВТОРОВ

P.R.S., J.M.K. и J.T.L. исследовали литературные источники
P.R.S. и N.S.U собрали и интерпретировали результаты
P.R.S., J.M.K. и J.T.L. написали статью
P.R.S. подготовил иллюстрационный материал

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tierney E, Kouba D, Hanke C. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg.* 2009;35:1445—1461.
2. Allemann IB, Kaufman J. Fractional photothermolysis—an update. *Lasers Med Sci.* 2010;25:137—144.
3. Bowen RE. A novel approach to ablative fractional treatment of mature thermal burn scars. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:389—392.
4. Haedersdal M. Fractional ablative CO₂ laser resurfacing improves athermal burn scar. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1340—1341.
5. Waibel J, Beer K. Ablative fractional laser resurfacing for the treatment of a third-degree burn. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:294—297.
6. Kineston D, Kwan JM, Uebelhoer NS, Shumaker PR. Use of a fractional ablative 10.6-Hm carbon dioxide laser in the treatment of a morphearelated contracture. *Arch Dermatol.* 2011;147:1148—1150.
7. Kwan J, Wyatt M, Uebelhoer NS, Pyo J, Shumaker PR. Functional improvement after ablative fractional laser treatment of a scar contracture. *PM R.* 2011;3:986—987.
8. Smith MA, Munster AM, Spence RJ. Burns of the hand and upper limb—a review. *Burns.* 1998;24:493—505.
9. Motamed S, Hasanpoor SE, Moosavizadeh SM, Arasteh E. Treatment of flexion contractures following burns of the extremities. *Burns.* 2006;32:1017—1021.

10. Bernstein LJ, Kauvar AN, Grossman MC, Geronemus RG. The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg.* 1997;23:519—525.
11. Nanni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatol Surg.* 1998;24:315—320.
12. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med.* 2004;34:426—438.
13. Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B, Rahman Z, Jiang K, Tanner H, Chan KF, Zachary CB. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg Med.* 2007;39:96—107.
14. Aust MC, Fernandes D, Kolokythas P, Kaplan HM, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast Reconstr Surg.* 2008;212:1421—1429.
15. Helbig D, Bodendorf MO, Grunewald S, Kandler M, Simon J, Paasch U. Immunohistochemical investigation of the wound healing response to fractional photothermolysis. *J Biomed Opt.* 2009;14:1—8.
16. Reilly MJ, Cohen M, Hokugo A, Keller GS. Molecular effects of fractional carbon dioxide laser resurfacing on photodamaged human skin. *Arch Facial Plast Surg.* 2010;12:321—325.
17. Xu X-G, Luo Y-J, Wu Y, Chen JZ, Xu T-H, Gao X-H. Immunohistological evaluation of skin responses after treatment using a fractional ultrapulse carbon dioxide laser on back skin. *Dermatol Surg.* 2011;37:1141—1149.
18. Grunewald S, Bodendorf M, Illes M, Kandler M, Simon JC, Paasch U. In vivo wound healing and dermal matrix remodeling in response to fractionated CO₂ laser intervention: clinicopathological correlation in nonfacial skin. *Int J Hyperthermia.* 2011;27:811—818.
19. Prignano F, Campolmi P, Bonan P, Ricceri F, Cannarozzo G, Troiano M, Lotti T. Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatol Ther.* 2009;22:S8—S15.
20. Wainwright DJ. Burn reconstruction: the problems, the techniques, and the applications. *Clin Plast Surg.* 2009;36:687—700.
- 21.