

ФРАКЦИОННЫЙ ЛАЗЕРНЫЙ ФОТОТЕРМОЛИЗ В ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ ДЕФЕКТОВ: ВОЗМОЖНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2016.8.2.14
УДК 615.849.19:616.5–08
Поступила 5.04.2016 г.



М.М. Карабут, младший научный сотрудник лаборатории изучения оптической структуры биотканей НИИ биомедицинских технологий;
Н.Д. Гладкова, д.м.н., профессор, зам. директора по науке НИИ биомедицинских технологий;
Ф.И. Фельдштейн, к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник НИИ биомедицинских технологий; консультант по биофотонике (США)

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Для омоложения кожи и лечения кожных дефектов в косметологии и дерматологии широко используется абляционное лазерное фотоомоложение кожи CO₂-лазером. Однако такая обработка связана с большим риском возникновения нежелательных побочных эффектов и длительным временем реабилитации после процедуры. В качестве альтернативы используется неабляционное лазерное фотоомоложение, при этом наряду с увеличением безопасности процедуры резко снижается ее эффективность.

Применение фракционного лазерного фототермолиза является важнейшим этапом в области разработки лазерных методик для задач косметологии и дерматологии. Благодаря созданию при лазерном воздействии микроскопических зон термического повреждения такой метод лечения приводит к безопасному и быстрому заживлению и полному восстановлению кожи без нежелательных побочных эффектов. Представленные материалы демонстрируют высокую эффективность применения как абляционного, так и неабляционного фракционного лазерного фототермолиза для уменьшения морщин, общего улучшения внешнего вида кожи, удаления участков с нарушениями пигментации, удаления или улучшения внешнего вида атрофических рубцов от угревой сыпи, а также областей растяжения кожи (стрий).

Ключевые слова: лазерные технологии в косметологии; абляционное и неабляционное лазерное воздействие; фракционный лазерный фототермолиз.

Как цитировать: Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldchtein F.I. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(2): 98–108, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.2.14>.

English

Fractional Laser Photothermolysis in the Treatment of Skin Defects: Possibilities and Effectiveness (Review)

M.M. Karabut, Junior Researcher, Laboratory for the Study of the Optical Structure of Biotissue, Institute of Biomedical Technologies;
N.D. Gladkova, MD, DSc, Professor, Vice Director for Science, Institute of Biomedical Technologies;
F.I. Feldchtein, PhD, Leading Researcher, Institute of Biomedical Technologies; Consultant for Biophotonics (USA)

Для контактов: Карабут Мария Михайловна, e-mail: maria.karabut@gmail.com

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

For skin defect treatment and rejuvenation the ablative laser skin resurfacing with a CO₂ laser is widely applied in cosmetology and dermatology. However this treatment can result in the risk of undesirable side effects and requires a long-term recovery after the procedure. When non-ablative laser skin rejuvenation is used as an alternative, the level of safety is increased, however the efficacy of the procedure is considerably reduced.

The use of fractional laser photothermolysis is a particularly important step in the development of laser technology for cosmetology and dermatology. Due to the creation of only microscopic areas of thermal damage under the laser exposure, this method results in safe, quick healing and complete recovery of the skin without any undesirable side effects. The review presented here illustrates the high efficacy of the application of both ablative and non-ablative fractional laser photothermolysis for wrinkles reduction, for general improvement of the skin appearance, for the abnormal pigmentation treatment, and the removal or appearance improvement of atrophic scars from acne as well as in areas of skin stretching (striae).

Key words: laser technologies in cosmetology; ablative and non-ablative laser exposure; fractional laser photothermolysis.

Важной задачей косметологии и дерматологии является омоложение кожи, а также удаление и коррекция различных эстетических недостатков или кожных дефектов, таких как послеоперационные шрамы, атрофические рубцы от угревой сыпи, морщины, нарушения пигментации и др. [1]. Природа этих дефектов различна, что обуславливает и разнообразный подход к лечению.

Кожные дефекты и их причины

Кожный рубец — это новообразованная соединительная ткань, которая возникает на месте глубоких дефектов кожи, сопровождавшихся разрушением дермы, например в результате воспалительных процессов, при угревой сыпи (акне). Образование рубцовой ткани кожи подчиняется стадийности. Развиваясь из грануляционной ткани, в дальнейшем переходящей в соединительнотканную структуру, рубцы значительно меняют общий рельеф кожного покрова. В дерме исчезают эластические волокна, а на их месте разрастаются грубоволокнистые коллагеновые волокна, кровеносные и лимфатические сосуды деформируются, а их количество резко уменьшается [2].

Все кожные рубцы можно разделить на четыре типа: нормотрофические, атрофические, гипертрофические и келоидные. Последние три типа относят к патологическим. Атрофические рубцы образуются в местах растяжения кожи или воспалительных процессов (акне, ветряная оспа, опоясывающий лишай и др.), а иногда могут возникать после хирургического удаления бородавок и папиллом. Такие рубцы выглядят как углубления, имеют бледный цвет и сниженную чувствительность. При этом кожа на их поверхности истончена, так как воспаление способствует разрушению коллагена и атрофии дермы. Характерный вид этих рубцов обусловлен истончением эпидермиса и дефектом соединительной ткани, а именно дефицитом коллагена и эластина [3].

Рубцы, возникающие на месте угревой сыпи (постакне), по существу являются атрофическими.

Разнообразие рубцов постакне проявляется широким диапазоном не только клинических, но и морфологических особенностей, которые важно учитывать при планировании терапии. Рубцы бывают узкими и широкими, глубокими и поверхностными, скелотыми, ямкообразными, волнистыми, кратерообразными, блюдцеобразными и т.д. На основании клинико-морфологических проявлений и распространенности, но независимо от индивидуальной морфологии, различают четыре степени тяжести рубцов постакне. Эта качественная классификация основана на оценке степени тяжести рубцов и их влияния на состояние пациента [4].

К одним из значительных косметических недостатков относят стрии (растяжки кожи). Они представляют собой атрофические рубцы, проявляющиеся в виде полосовидных изменений кожи различного цвета (от красно-синюшного до почти белого). Основной причиной их возникновения служит длительное перерастяжение волокон кожи, в результате которого возникают разрывы эластических и коллагеновых волокон и происходит процесс замещения здоровой кожи рубцовой тканью. Гистологически в острой стадии формирования обнаруживается воспалительная, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация вокруг сосудов, в хронической стадии — истончение эпидермиса и дермы, разрежение и исчезновение эластических волокон, а также гомогенизация и истончение коллагеновых волокон [3, 5].

Старение кожи. Выделяют два основных типа старения кожи: внутреннее (или хронологическое) и внешнее (или фотостарение). Каждый из них имеет свои клинико-морфологические особенности. Стареющая, но не подвергавшаяся длительному воздействию солнечных лучей кожа характеризуется истончением, снижением эластичности и упругости, бледностью, наличием тонких поверхностных (мимических) морщин [6]. Основными процессами при этом являются уплотнение границы между эпидермисом и дермой, исчезновение сосочков дермы, снижение скорости регенерации эпидермиса, уменьшение количе-

ства меланоцитов и клеток Лангерганса в эпидермисе, атрофия дермы, снижение количества фибробластов, тучных клеток и сосудов в коже. Так, с возрастом эпидермис начинает истончаться при неизменном количестве слоев клеток, в нем происходят процессы гипо- или гиперпигментации. Главной причиной изменения дермы при хронологическом старении является увеличение синтеза коллагена I типа и снижение выработки коллагена III типа, а также уменьшение количества эластических волокон и их фрагментация [7].

При фотостарении, которое может наблюдаться еще до появления признаков хронологического старения, кожа утолщается, грубеет, становится более сухой, в ней формируются глубокие морщины, очаги пигментации [8]. Меланоциты под действием солнечного света не претерпевают каких-либо структурных изменений, однако количество их в базальном слое эпидермиса и размеры увеличиваются. В результате пролиферации меланоцитов на коже образуются пигментные пятна. Изменения в дерме при фотостарении обусловлены тем, что в результате повреждения фибробластов УФ-лучами снижается синтез коллагена и повышается синтез измененных эластических волокон (при внутреннем старении коллаген более стабилен и устойчив к разрушению). Значительное скопление измененных эластических волокон приводит к утрате кожей эластичности и обуславливает ее соответствующий внешний вид: желтоватый цвет, грубая, шероховатая поверхность, образование мелких узелков. Это состояние было названо солнечным (актиническим) эластозом [9–13].

К наиболее частым клиническим признакам как внутреннего старения, так и фотостарения относят появление морщин и сухость кожи. Сухость кожи (ксероз) гистологически характеризуется увеличением плотности рогового слоя и толщины зернистого слоя эпидермиса [14].

Морщины представляют собой складки и бороздки различных размеров, которые возникают на поверхности кожи в результате потери и недостаточной выработки определенных веществ (коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты) и воздействия различных физических агентов. Гистологически морщины характеризуются деградацией коллагеновых и эластических волокон, а также сокращением количества септ в подковой жировой клетчатке.

В зависимости от причин появления выделяют мимические и возрастные морщины. Первые возникают в результате активного сокращения мимической мускулатуры, интенсивность которого зависит от поведенческих особенностей человека. Образование возрастных морщин связано с естественными процессами старения, сопровождающимися замедлением клеточного деления и синтеза, потерей влаги и снижением упругости и эластичности кожи, а также опущением кожных покровов, происходящим с течением времени. При этом процесс фотостарения способствует сохранению и углублению морщин [6].

Нарушение пигментации. Нарушения пигментации кожи (дисхромия, или меланодермия, или меланозы) являются серьезным косметическим дефектом, нередко травмирующим психику человека. Общепринятой классификации нарушений пигментобразования не существует, однако их можно сгруппировать по различным признакам: по происхождению — первичные (врожденные и приобретенные) и вторичные (постинфекционные и поствоспалительные); по распространенности — локализованные и генерализованные; по интенсивности окраски — гипер- и гипохромия. Гистологически эти состояния характеризуются увеличением или снижением количества меланоцитов в базальном слое эпидермиса. Различные клинические варианты нарушения меланобразования в сторону усиления окраски кожи называют гипермеланозами, а в сторону уменьшения — гипомеланозами [15–17].

Лазерные технологии в косметологии

Лазерные технологии играют существенную роль в лечении различных косметологических заболеваний. Наиболее привлекательной для применения особенностью лазерного излучения является его возможность фокусировки в ограниченной области, что позволяет воздействовать на конкретные структуры и слои тканей. Кроме того, при необходимости степень и характер воздействия на ткани можно изменять путем вариации плотности потока и пространственных параметров излучения. Так, лазерные устройства позволяют осуществлять точный контроль над временным и пространственным распределением энергии и мощности излучения для эффективной активации термических, механических или фотохимических процессов в тканях [18]. Такие уникальные свойства лазерного излучения обеспечили широкое применение лазеров в хирургии, терапии и диагностике кожных дефектов.

Общепринято разделять лазерные технологии на два вида: абляционные и неабляционные [19, 20].

Под *лазерной абляцией* понимают ликвидацию участка живой ткани под непосредственным воздействием лазерного излучения. Механизм и параметры абляции определяются свойствами ткани, характеристиками излучения (длиной волны, непрерывным или импульсным режимом облучения, мощностью лазера, энергией в импульсе, суммарной поглощенной энергией и т.д.) и коэффициентом поглощения данного вида излучения в конкретном виде ткани или в ее отдельных составляющих [21].

Для абляционных методик используются CO_2 - ($\lambda = 10\ 600$ нм) и эрбиевые лазеры ($\lambda = 2940$ нм). Поскольку излучение с такими длинами волн очень хорошо поглощается водой, то оно взаимодействует даже с тем небольшим количеством воды (10–15%), которое содержится в эпидермисе [22].

Многочисленные исследования доказывают, что использование абляционного лечения CO_2 -лазером

для омоложения кожи и удаления шрамов, рубцов, возрастной пигментации, признаков выраженного фотостарения (при традиционной лазерной обработке) дает хорошие и прогнозируемые результаты [23–25]. Однако такое лечение связано со значительными побочными эффектами, включающими длительное время реабилитации, эритему (длится в среднем 4,5–9,0 мес), инфекции различного генеза, временные и постоянные дисхромии (гипер- и гипопигментации), рубцевание. Особенно проблематичной может стать гипопигментация, поскольку она может проявиться через 1 год после лечения и стать необратимой [26]. Это требует снижения длительности или количества проводимых процедур, что в свою очередь приводит к недостаточным клиническим результатам [27, 28].

Эрбиевый лазер для абляционной лазерной обработки стал использоваться как альтернатива углекислотному лазеру. После воздействия таким светом происходит более быстрое заживление, однако данное излучение имеет меньшую глубину оптического проникновения и, соответственно, меньшую зону абляции и коагуляции по сравнению с CO₂-лазером, что приводит к снижению эффективности процедуры [29–31]. Отметим, что глубина коагуляции при лазерном воздействии определяется плотностью энергии и длительностью импульса [19].

Неабляционные лазеры используют как альтернативу абляционным для удаления поверхностных морщин и атрофических рубцов. При их применении термические повреждения в коже происходят без ее механического разрушения. Заживление после неабляционного воздействия требует меньше времени, но обработка оказывается менее эффективной даже в случае прохождения нескольких сеансов лечения [1, 32].

Длина волны эрбиевых лазеров, используемых для неабляционных методик, колеблется от 1400 до 1550 нм. За счет того, что такое излучение меньше поглощается водой, оно может проникать глубже и поглощаться в дерме. При этом возможно поверхностное охлаждение эпидермиса, что минимизирует риск его повреждения и связанных с этим последующих осложнений [20, 33].

Фракционный лазерный фототермолиз

Потребность в разработке как можно менее инвазивного лечения с минимальными побочными эффектами и высокой эффективностью для задач косметологии существовала много лет.

В 2004 г. D. Manstein с соавт. [34] разработали новую технологию омоложения и лечения кожи, названную фракционным лазерным фототермолизом (ФЛФ). Она заключается в создании несообщающихся микротермических зон (МТЗ) повреждения определенных размеров, окруженных зонами неповрежденной ткани. Путем сохранения таких зон неповрежденной ткани целостность эпителия восстанавливается за счет его

быстрой реэпителизации. Это резко сокращает время заживления [34, 35].

Авторы представили результаты фракционного воздействия на кожу предплечья и морщины вокруг глаз с помощью прототипа устройства для ФЛФ с длиной волны 1500 нм. Через 3 мес после обработки у 34% пациентов было отмечено значительное уменьшение или разглаживание морщин, а у 47% пациентов — умеренное улучшение текстуры кожи предплечья. При этом глубина образующихся МТЗ составила 300–400 мкм, их диаметр — 100 мкм, а расстояние между ними — 250 мкм и более [34]. Стоит отметить, что глубина и диаметр МТЗ определяются энергией лазерного луча и могут быть скорректированы в зависимости от клинических задач [36]. Подробно применяемые при ФЛФ кожи лазерные установки и геометрические паттерны (сетки) описаны в работе [20].

Механизмы фракционного лазерного фототермолиза. Научная концепция, лежащая в основе ФЛФ, заключается в применении микроскопических пучков точечного, сильно сфокусированного света, которые вызывают малые фокальные зоны повреждения в ткани [37]. Однако не совсем ясны биологические механизмы, приводящие к полному восстановлению ткани без рубцевания и практически без побочных эффектов [1].

Предполагают, что контролируемый температурный стресс эпидермиса и дермы при лазерном повреждении стимулирует регенерацию и репарацию кожи, активируя реэпителизацию и ремоделирование коллагена [38]. Считается, что именно неоколлагенез является причиной долговременного улучшения, заключающегося в увеличении плотности кожи и разглаживании морщин. Нагревание кожи при лазерном облучении приводит к денатурации коллагена, т.е. к разрушению водородных связей в третичной спиральной структуре коллагеновых волокон, и последующему формированию случайной спирали. Как только в достаточном количестве коллагеновых волокон произойдет денатурация, кожа немедленно стягивается [27].

Известно, что при нагревании ткани происходит активация белков теплового шока (HSP). Это, по всей видимости, является одним из первичных базовых изменений, происходящих на молекулярном уровне, помимо изменений регуляции других молекул, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF-β), матричные металлопротеиназы, гиалуронатсинтазы, гиалуронидазы и гиалуроновая кислота [39–43].

Белки HSP — это стрессовые белки, которые активируются во всех типах клеток, подвергшихся тепловому или другим видам физического и химического воздействия. Они усиливают способность клеток бороться с накоплением поврежденных (неправильно свернутых) белков, одновременно с этим облегчая их рефолдинг (повторное сворачивание полипептидной цепи в нормальную пространственную структуру) или участвуя в синтезе новых белков с целью замещения поврежденных. Таким образом, белки HSP вовлечены

в фундаментальные процессы клеточной репарации и в процесс заживления ран [44, 45]. Показано, что лазерное воздействие усиливает экспрессию белка HSP70 в эпидермисе вокруг МТЗ повреждения (через 2–48 ч после процедуры) и в структурах дермы, в частности вокруг кровеносных сосудов, волосяных фолликулов и сальных желез [46]. Интересно отметить, что при неабляционном фракционном лечении эрбиевым лазером максимальный уровень экспрессии данного белка был ниже и достигался позже по сравнению с абляционным CO₂-лазером [47, 48].

Известно, что в грануляционной ткани заживающей раны преобладает коллаген III типа [49]. По мере заживления накапливается более жесткий коллаген I типа, в то время как количество коллагена III типа снижается [50]. Выявлено, что экспрессия белка HSP47, который главным образом участвует в процессе синтеза и транспорта про- α 1(I)- и про- α 2(I)-цепей проколлагена I, усиливается к 4–7-му дню после лазерного лечения и остается постоянной в течение 3 мес, способствуя тем самым усиленному накоплению проколлагена и коллагена I и III типов [38, 40, 51, 52]. В работе D. Helbig с соавт. [38] показано, что к 14-му дню наблюдается частичное или полное (в зависимости от уровня приложенной энергии) заполнение МТЗ вновь синтезированным конденсированным проколлагеном III.

Некоторые исследования показали индукцию или активацию факторов роста TGF- β при различных видах неабляционного лазерного лечения через 2–14 дней после облучения [39, 52]. Важно отметить, что эти факторы роста способствуют синтезу компонентов матрикса, таких как фибронектин и коллаген, трансформации миофибробластов, иммуномодуляции, ангиогенезу и реакции теплового шока [53–56].

Также одними из важных ферментов, катализирующих первый этап расщепления коллагена, являются матричные металлопротеиназы (ММП), уровень которых повышается в первые три дня после обработки, достигая максимума к 7-му дню и снижаясь в течение двух последующих недель. Аналогичную динамику имеет уровень ММП, которые расщепляют уже частично расщепленный коллаген и другие белки матрикса, такие как протеогликаны и эластин [52]. Существуют доказательства, что ММП вовлечены не только в расщепление, но и в ремоделирование вновь синтезирующегося коллагена, которое происходит на поздних стадиях заживления ран. Показано [57], что уровень некоторых ММП возрастает в замедленном темпе, достигая максимума к 14-му дню после лечения и оставаясь слегка повышенным на 28-й день после лечения.

Гистологические исследования кожи после неабляционного ФЛФ показали, что непосредственно после воздействия наблюдается некроз как соединительной ткани, так и эпителия. Несмотря на это, роговой слой остается неповрежденным. Быстрая реэпителизация (в течение первых 24 ч) происходит за счет миграции кератиноцитов и выдавливания поврежден-

ных эпидермальных компонентов на периферию зоны термического повреждения. Кроме того, практически сразу после воздействия в области МТЗ наблюдаются морфологические изменения клеток базального слоя, связанные с их переходом в мигрирующие клетки, которые могут перемещаться к зоне воздействия и способствовать быстрой реэпителизации [34, 37, 46]. При этом полное восстановление ткани происходит к 30-му дню после воздействия [46]. Через 3 мес никаких следов воздействия или нежелательных побочных эффектов не обнаруживается [34].

В других работах также показано, что разрушенное вещество дермы включается в так называемые микроскопические эпидермальные некротические остатки, которые мигрируют в эпидермис и в конечном счете элиминируются через роговой слой [58].

Эффекты воздействия ФЛФ на эпидермальный пигмент представляют особый интерес, поскольку некоторые из используемых в настоящее время неабляционных лазерных систем, работающих в инфракрасном спектре, приводят к уменьшению скопления пигмента в эпидермисе без его полного удаления [59]. Напомним, что традиционная абляционная лазерная шлифовка полностью удаляет базальный слой, в котором содержатся меланоциты, и это может привести к необратимой гипопигментации кожи [37]. Одним из важных достоинств неабляционного ФЛФ является сведение к минимуму возникновения побочных эффектов у пациентов с более темным типом кожи из-за минимального повреждения эпидермиса [60]. Еще в классической работе D. Manstein с соавт. [34] было продемонстрировано минимальное изменение пигмента после ФЛФ при низких и средних плотностях МТЗ при обработке у пациентов с темной кожей. Гистологическое исследование показало, что существует хорошо контролируемый механизм перераспределения меланина, использующий в качестве транспортного средства микроскопические эпидермальные некротические остатки. Дальнейшие исследования данного аспекта ФЛФ привели к разработке новых методов лечения состояний, характеризующихся пигментными нарушениями [61–63].

Учитывая выявленный механизм удаления остатков поврежденной ткани через эпидермис и последующее восстановление зон повреждения, авторы [64] предположили, что ФЛФ может обеспечить уникальный терапевтический эффект оздоровления кожи при ряде заболеваний или наличии кожных дефектов.

В настоящее время на практике используется как абляционный, так и неабляционный ФЛФ. Их эффективность для различных клинических задач доказана в целом ряде работ [65–69].

Неабляционный ФЛФ является эффективным методом разглаживания морщин, лифтинга (подтягивания) кожи, омоложения, общего улучшения состояния кожи, лечения нарушения пигментации и атрофических рубцов. Эту метод лучше всего применять в тех случаях, когда планируется заметный результат без

интенсивного воздействия и длительного реабилитационного периода [37].

В работе L. Vencini с соавт. [70] показано, что при использовании неабляционного ФЛФ эрбиевым лазером с длиной волны 1540 нм для обработки рубцов постакне происходит снижение их степени тяжести. Через 6 мес после окончания лечения заметное улучшение наблюдалось у 98% пациентов со II степенью тяжести и у 83% пациентов с III степенью тяжести рубцов.

Неабляционный ФЛФ широко применяется для лечения различных пигментных нарушений кожи, связанных либо с недостаточным, либо с избыточным синтезом меланина. Продемонстрировано статистически значимое отличие контрольной и опытной групп при лечении спонтанного гипомеланоза (появление многочисленных депигментированных небольших пятен на коже) эрбиевым лазером с длиной волны 1550 нм. Показано, что уже после двух обработок отмечается статистически значимое отличие от контроля. При этом восстановление нормального цвета кожи наблюдается при каждом осмотре (каждые 4 нед). По-видимому, лазерная обработка стимулирует выработку меланина и способствует тем самым его восстановлению до нормального уровня [71]. Однако в исследовании [72] существенного улучшения после лечения меланодермии (избыточное отложение меланина в коже) при неабляционном ФЛФ таким же лазером не отмечено. Объем субъективного улучшения, оцененный самими пациентами через 12 мес после окончания лечения, в контрольной и опытной группах не отличался. В то же время в работе [73] при неабляционной обработке эрбиевым лазером с длиной волны 1410 нм при лечении меланодермии продемонстрированы изменения состояния кожи через 1, 2 и 3 мес. Показано, что индекс меланина через 1 мес после обработки не изменился, однако статистически значимо уменьшился относительно исходного уровня через 2 и 3 мес. При этом площадь и индекс тяжести мелаэмы (MASI) существенно снизились через 1 мес и оставались на таком уровне через 2 и 3 мес после обработки.

Важно понимать, как изменяются эффекты, получаемые при неабляционном ФЛФ, с течением времени после процедуры. В работе Y. Liu с соавт. [74] проведена оценка краткосрочных и долгосрочных эффектов при фракционной обработке эрбиевым лазером с длиной волны 1550 нм при лечении угревой сыпи на лице. Показано, что при краткосрочном наблюдении через 1 мес после проведения четырех процедур показатель IGA (Investigator's Global Assessment) значительно улучшился, а именно снизился с 3,12 до 1,31. При этом уменьшения количества угрей (67,7%) отмечено также через 1 мес после обработки. При долгосрочном наблюдении (от 6 мес до 2 лет) среднее снижение количества угрей составило от 72 до 75%. В ряде исследований [75, 76] показано не только значительное улучшение самих кожных дефектов, но также и общее

оздоровление окружающих тканей после неабляционного ФЛФ.

В работе [76] наряду с существенным улучшением внешнего вида стрий через 8 нед после лечения неабляционным ФЛФ наблюдалось значительное увеличение толщины эпидермиса, а также восстановление эластичности ткани.

В исследованиях [75] продемонстрирован эффект неабляционной фракционной обработки морщин на шее и лбу через 3 мес после лечения. Отмечено не только их разглаживание, но и значительное увеличение толщины и упругости кожи в целом.

В некоторых работах проведена оценка частоты и длительности возникающих побочных эффектов при неабляционной обработке. Так, в работе S.M. Lee с соавт. [77] показано, что при использовании эрбиевого лазера с длиной волны 1550 нм и туллиевого лазера с длиной волны 1927 нм для неабляционного фракционного воздействия лишь у 5% пациентов возникают нежелательные побочные эффекты после процедуры. При этом наиболее часто встречаются эритема (1,8%), поствоспалительная гиперпигментация — образование темных пятен на месте воспалительного процесса или повреждения кожи, в том числе при проведении косметических процедур (1,1%) — и увеличение меланодермии (0,9%); наиболее редко появляются простой герпес (0,6%) и угревая сыпь (0,2%). При этом отдаленных побочных эффектов не обнаружено.

Также к нежелательным побочным эффектам можно отнести умеренную или кратковременную боль во время процедуры и увеличение чувствительности обработанных участков непосредственно после обработки. Однако эти явления обнаружены лишь у нескольких пациентов и выражены минимально [76, 77].

Приведенные данные позволяют утверждать, что неабляционная фракционная лазерная обработка является эффективным методом лечения атрофических рубцов (стрий, рубцов постакне) и нарушений пигментации, а также применима для общего улучшения состояния кожи. При этом количество побочных явлений минимально, а при долгосрочном наблюдении эффект сохраняется.

Абляционный ФЛФ. Внедрение фракционных абляционных методов лечения позволило сократить время реабилитации и число побочных эффектов по сравнению с традиционной абляционной лазерной шлифовкой кожи при сохранении высокой эффективности процедуры.

В 2007 г. В.М. Hantash с соавт. [46] описали первый опыт применения абляционного фракционного фотомоложения с использованием устройства на основе CO₂-лазера, которое создает сетку из МТЗ повреждения настраиваемой плотности и глубины. При этом абляция и коагуляция дермы и эпидермиса, включая роговой слой, происходят только в пределах МТЗ. В работе показано, что устойчивое ремоделирование коллагена происходит в течение 3 мес после лечения

[40]. При неабляционном ФЛФ для данного процесса достаточно 30 дней.

В ходе оценки клинической эффективности абляционной фракционной обработки CO₂-лазером ($\lambda=10\,600$ нм) и Er:YAG-лазером ($\lambda=2940$ нм) установлено, что такой режим способствует улучшению состояния и текстуры кожи, в частности уменьшению морщин умеренной и тяжелой степени тяжести, дисхромии, что сравнимо с ранее достигнутыми результатами при традиционной абляционной шлифовке [37]. Так, в работе S. Karsai с соавт. [59] показано уменьшение глубины морщин на 20% после однократной фракционной обработки как CO₂-, так и Er:YAG-лазером. Кроме того, установлено статистически значимое уменьшение степени тяжести морщин, которое наступает через 3 мес после абляционной фракционной обработки эрбиевыми лазерами с длиной волны как 2790 нм, так и 2940 нм [78].

Абляционный ФЛФ широко применяется для удаления шрамов различного происхождения, обработка CO₂-лазером является «золотым стандартом» для таких задач [79]. В работе [80] представлены результаты пилотного исследования по использованию CO₂-лазера для фракционной обработки рубцов постакне у пациентов с разным типом кожи. У 87% пациентов выявлено значительное устойчивое улучшение внешнего вида рубцов через 3 мес. При этом не отмечено ни краткосрочных, ни долгосрочных осложнений, связанных с гиперпигментацией. Авторы [81] показали, что процедура абляционного ФЛФ CO₂-лазером значительно улучшает состояние рубцов разной степени тяжести. Улучшения в структуре рубцов произошли у 26–50% пациентов, а общее улучшение состояния кожи — у всех пациентов. Отметим, что никаких нежелательных эффектов, в том числе гипо- и гиперпигментации, не наблюдалось.

В работе [82] представлены результаты долгосрочного наблюдения состояния рубцов постакне после абляционного ФЛФ. Через 12 мес после обработки визуально у 12,9% пациентов наблюдалось значительное улучшение состояния рубцов, в то время как у 38,7% — лишь умеренное. При этом клинический эффект через 12 мес, как правило, был лучше, чем через 3 мес, однако статистически значимых различий не выявлено.

Показана эффективность использования абляционного ФЛФ для лечения такого состояния, как ринофима (хроническое заболевание кожи носа, характеризующееся увеличением всех ее элементов и обезображиванием носа). Установлено [83], что через 3 мес клиническое улучшение составило 68,9%, за этот период не отмечено рубцевания, инфекции или пигментных изменений.

Доказано, что традиционная лазерная шлифовка приводит к длительному восстановительному периоду после процедуры и развитию более значительных побочных эффектов по сравнению с абляционным ФЛФ [69]. К нежелательным эффектам абляционно-

го ФЛФ можно отнести более сильный дискомфорт во время процедуры и непосредственно после нее по сравнению с неабляционным ФЛФ. Дискомфорт в первые дни после процедуры более выражен при обработке Er:YAG-лазером, в дальнейшем больше нежелательных последствий отмечено при использовании CO₂-лазера [59]. Также при использовании обоих типов лазеров у всех пациентов наблюдаются эритема и отек в течение как минимум первых двух недель после лечения [80, 84].

Хотя многие исследования показали преимущества неабляционного ФЛФ, заключающиеся в минимальном развитии побочных эффектов и меньшем времени заживления [85–91], следует учитывать, что данная технология оказывается менее эффективной, чем абляционная лазерная шлифовка CO₂- и Er:YAG-лазерами, даже в случае прохождения нескольких сеансов лечения. Внедрение абляционной фракционной лазерной обработки привело к уменьшению времени восстановления после процедуры (по сравнению с классической обработкой), а также снижению риска возникновения дополнительных рубцов и пигментных нарушений. Абляционный ФЛФ показал большой потенциал при лечении серьезных косметических дефектов — рубцов различного происхождения и глубоких морщин [92–98].

В заключение отметим, что фракционный лазерный фототермолиз представляет собой одно из самых важных открытий в области лазерных технологий за последние два десятилетия. Благодаря созданию при лазерном воздействии микроскопических зон термического повреждения, такой метод лечения кожи приводит к безопасному и быстрому заживлению и полному восстановлению. Использование данной технологии для лечения различных кожных заболеваний и дефектов, патологии слизистых оболочек служит стимулом для дальнейшего развития метода.

Финансирование исследования. Работа поддержана Государственными контрактами Российской Федерации №№02.740.11.5149, 14.740.11.1188, грантом Российского фонда фундаментальных исследований №1002-01175.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Hsiao F.C., Bock G.N., Eisen D.B. Recent advances in fractional laser resurfacing: new paradigm in optimal parameters and post-treatment wound care. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2012; 1(5): 207–212, <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2011.0323>.
2. Байтингер В.Ф., Пайтян К.Г. Морфофункциональные особенности патологических кожных рубцов: состояние вопроса. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2013; 1(44): 28–34. Baitinger V.F., Paityan K.G. Morphologic and functional characteristics of pathologic skin scars: state of the art. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii* 2013; 1(44): 28–34.

3. Scar revision — procedures in cosmetic dermatology. Arndt K.A. (editor). Elsevier Inc.; 2006.
4. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring — a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5(1): 48–52, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x>.
5. Naein F.F., Soghrati M. Fractional CO₂ laser as an effective modality in treatment of striae alba in skin types III and IV. *J Res Med Sci* 2012; 17(10): 928–933.
6. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Старение кожи и SPRS-терапия. *Косметика и медицина* 2011; 4: 60–68. Zorina A., Zorin V., Cherkasov V. Skin aging and SPRS-therapy. *Kosmetika i meditsina* 2011; 4: 60–68.
7. Татузян Е.Г., Беловол А.Н., Ткаченко С.Г. Рациональная терапия возрастных изменений кожи лица. *Дерматология и венерология* 2014; 4(66): 100–108. Tatuzyan E.G., Belovol A.N., Tkachenko S.G. Rational therapy of age-related changes of skin. *Dermatologiya i venerologiya* 2014; 4(66): 100–108.
8. Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1119: 40–50, <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1404.027>.
9. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A., Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol* 2012; 4(3): 308–319, <http://dx.doi.org/10.4161/derm.22804>.
10. *Molecular mechanisms of skin aging and age-related diseases*. Quan T. (editor). CRC Press; 2016, <http://dx.doi.org/10.1201/b21370>.
11. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. М.–Тверь: Издательство «Триада»; 2010; 400 с. Geynits A.V., Moskvina S.V. *Lazernaya terapiya v kosmetologii i dermatologii* [Laser therapy in dermatology and cosmetology]. Moscow–Tver: Izdatel'stvo "Triada"; 2010; 400 p.
12. Патрушев А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Клинико-морфологические особенности эластолитических гранулем. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; 4: 58–67. Patrushev A.V., Khairutdinov V.R., Belousova I.E., Samtsov A.V. Clinical and morphological features of elastolytic granulomas. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2014; 4: 58–67.
13. Снарская Е.С. Фотостарение кожи: современные аспекты. *Вестник дерматологии и венерологии* 2011; 2: 98–103. Snarskaya Ye.S. Skin photoaging: current aspects. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2011; 2: 98–103.
14. Кубанов А.А., Жилова М.Б., Кубанова А.А. Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; 5: 53–59. Kubanov A.A., Zhilova M.B., Kubanova A.A. Skin photoaging: mechanisms of development and particular features of clinical manifestations. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2014; 5: 53–59.
15. Fistarol S.K., Itin P.H. Disorders of pigmentation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(3): 187–202, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07137.x>.
16. Kang H.Y., Valerio L., Bahadoran P., Ortonne J.P. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(4): 251–260, <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200910040-00005>.
17. Pandya A.G., Guevara I.L. Disorders of pigmentation. *Dermatol Clin* 2000; 18(1): 91–98, [http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70150-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70150-9).
18. Shah D., Desai N., Dhanak R. Lasers in facial aesthetics — a review. *Adv Hum Biol* 2014; 4(3): 1–6.
19. Rinaldi F. Laser: a review. *Clin Dermatol* 2008; 26(6): 590–601, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.09.014>.
20. Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И., Киселева Е.Б., Фомина Ю.В., Мураев А.А. Применение фракционного лазерного фототермолиза в клинической практике. *Современные технологии в медицине* 2010; 4: 115–121. Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldstein F.I., Kiselyova E.B., Fomina Yu.V., Muraev A.A. Use of a fractional laser photothermolysis in clinical practice. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2010; 4: 115–121.
21. Беликов А.В., Пушкарева А.Е., Скрипник А.В. Теоретические и экспериментальные основы лазерной абляции биоматериалов. СПб: СПбГУ ИТМО; 2011. Belikov A.V., Pushkareva A.E., Skripnik A.V. *Teoreticheskie i eksperimental'nye osnovy lazernoy ablyatsii biomaterialov* [Theoretical and experimental bases of laser ablation of biomaterials]. Saint Petersburg: SPbGU ITMO; 2011.
22. Roberts T.L. 3rd, Pozner J.N. Lasers, facelifting, and the future. *Clin Plast Surg* 2000; 27(2): 293–299.
23. Manuskiatti W., Fitzpatrick R.E., Goldman M.P. Long-term effectiveness and side effects of carbon dioxide laser resurfacing for photoaged facial skin. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(3): 401–411, [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70489-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70489-5).
24. Schwartz R.J., Burns A.J., Rohrich R.J., Barton F.E., Byrd H.S. Long-term assessment of CO₂ facial laser resurfacing: aesthetic results and complications. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(2): 592–601, <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-199902000-00037>.
25. Weinstein C. Carbon dioxide laser resurfacing: long-term follow up in 2,123 patients. *Clin Plast Surg* 1998; 25(1): 109–130, [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(98\)90789-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(98)90789-3).
26. Berlin A.L., Hussain M., Phelps R., Goldberg D.J. A prospective study of fractional scanned nonsequential carbon dioxide laser resurfacing: a clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg* 2009; 35(2): 222–228, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34413.x>.
27. Bernstein L.J., Kauvar A.N., Grossman M.C., Geronemus R.G. The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg* 1997; 23(7): 519–525, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.1997.tb00677.x>.
28. Nanni C.A., Alster T.S. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatol Surg* 1998; 24(3): 315–320, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.1998.tb04161.x>.
29. Alexiades-Armenakas M.R., Dover J.S., Arndt K.A. The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5): 719–740, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.01.003>.
30. *Lasers and energy devices for the skin*. Goldman M.P., Fitzpatrick R.E., Ross V., Kilmer S.L., Weiss R.A. (editors). CRC Press; 2013, <http://dx.doi.org/10.3109/9781841849348>.
31. Goldman M.P., Marchell N., Fitzpatrick R.E. Laser skin resurfacing of the face with a combined CO₂/Er:YAG laser. *Dermatol Surg* 2000; 26(2): 102–104, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-4725.2000.98208.x>.
32. Goldman M.P., Weiss R.A., Weiss M.A. Intense pulsed light as a nonablative approach to photoaging. *Dermatol Surg* 2005; 31(9 Pt 2): 1179–1187.

33. Geronemus R.G. Fractional photothermolysis: current and future applications. *Lasers Surg Med* 2006; 38(3): 169–176, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20310>.
34. Manstein D., Herron G.S., Sink R.K., Tanner H., Anderson R.R. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004; 34(5): 426–438, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20048>.
35. Wanner M., Tanzi E.L., Alster T.S. Fractional photothermolysis: treatment of facial and nonfacial cutaneous photodamage with a 1,550-nm erbium-doped fiber laser. *Dermatol Surg* 2007; 33(1): 23–28, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33003.x>.
36. Kono T., Chan H.H., Groff W.F., Manstein D., Sakurai H., Takeuchi M., Yamaki T., Soejima K., Nozaki M. Prospective direct comparison study of fractional resurfacing using different fluences and densities for skin rejuvenation in Asians. *Lasers Surg Med* 2007; 39(4): 311–314, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20484>.
37. Tierney E.P., Kouba D.J., Hanke C.W. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg* 2009; 35(10): 1445–1461, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01258.x>.
38. Helbig D., Paasch U. Molecular changes during skin aging and wound healing after fractional ablative photothermolysis. *Skin Res Technol* 2011; 17(1): 119–129, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0846.2010.00477.x>.
39. Arany P.R., Nayak R.S., Hallikerimath S., Limaye A.M., Kale A.D., Kondaiah P. Activation of latent TGF-beta1 by low-power laser in vitro correlates with increased TGF-beta1 levels in laser-enhanced oral wound healing. *Wound Repair Regen* 2007; 15(6): 866–874, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00306.x>.
40. Hantash B.M., Bedi V.P., Kapadia B., Rahman Z., Jiang K., Tanner H., Chan K.F., Zachary C.B. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg Med* 2007; 39(2): 96–107, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20468>.
41. Ravanti L., Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in wound repair (review). *Int J Mol Med* 2000; 6(4): 391–407, <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.6.4.391>.
42. Souil E., Capon A., Mordon S., Dinh-Xuan A.T., Polla B.S., Bachelet M. Treatment with 815-nm diode laser induces long-lasting expression of 72-kDa heat shock protein in normal rat skin. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 260–266, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04010.x>.
43. Wilmink G.J., Opalenik S.R., Beckham J.T., Abraham A.A., Nanney L.B., Mahadevan-Jansen A., Davidson J.M., Jansen E.D. Molecular imaging-assisted optimization of hsp70 expression during laser-induced thermal preconditioning for wound repair enhancement. *J Invest Dermatol* 2009; 129(1): 205–216, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.175>.
44. Atalay M., Oksala N., Lappalainen J., Laaksonen D.E., Sen C.K., Roy S. Heat shock proteins in diabetes and wound healing. *Curr Protein Pept Sci* 2009; 10(1): 85–95, <http://dx.doi.org/10.2174/138920309787315202>.
45. Laplante A.F., Moulin V., Auger F.A., Landry J., Li H., Morrow G., Tanguay R.M., Germain L. Expression of heat shock proteins in mouse skin during wound healing. *J Histochem Cytochem* 1998; 46(11): 1291–1301, <http://dx.doi.org/10.1177/002215549804601109>.
46. Laubach H.J., Tannous Z., Anderson R.R., Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2006; 38(2): 142–149, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20254>.
47. Helbig D., Bodendorf M., Anderegg U., Simon J.C., Paasch U. Human skin explant model to study molecular changes in response to fractional photothermolysis: spatio-temporal expression of HSP70. *Medical Laser Application* 2010; 25: 173–180.
48. Helbig D., Moebius A., Simon J.C., Paasch U. Nonablative skin rejuvenation devices and the role of heat shock protein 70: results of a human skin explant model. *J Biomed Opt* 2010; 15(3): 038002, <http://dx.doi.org/10.1117/1.3449736>.
49. Kurkinen M., Vaheri A., Roberts P.J., Stenman S. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest* 1980; 43(1): 47–51.
50. Bailey A.J., Bazin S., Delaunay A. Changes in the nature of the collagen during development and resorption of granulation tissue. *Biochim Biophys Acta* 1973; 328(2): 383–390, [http://dx.doi.org/10.1016/0005-2795\(73\)90272-9](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2795(73)90272-9).
51. Liu H., Dang Y., Wang Z., Chai X., Ren Q. Laser induced collagen remodeling: a comparative study in vivo on mouse model. *Lasers Surg Med* 2008; 40(1): 13–19, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20587>.
52. Orringer J.S., Kang S., Johnson T.M., Karimipour D.J., Hamilton T., Hammerberg C., Voorhees J.J., Fisher G.J. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Arch Dermatol* 2004; 140(11): 1326–1332, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.140.11.1326>.
53. Gallucci R.M., Lee E.G., Tomasek J.J. IL-6 modulates alpha-smooth muscle actin expression in dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice. *J Invest Dermatol* 2006; 126(3): 561–568, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700109>.
54. Haisa M., Okochi H., Grotendorst G.R. Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol* 1994; 103(4): 560–563, <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12396856>.
55. Kumar S., Millis A.J., Baglioni C. Expression of interleukin 1-inducible genes and production of interleukin 1 by aging human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(10): 4683–4687, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.10.4683>.
56. Roth D., Piekarek M., Paulsson M., Christ H., Bloch W., Krieg T., Davidson J.M., Eming S.A. Plasmin modulates vascular endothelial growth factor-A-mediated angiogenesis during wound repair. *Am J Pathol* 2006; 168(2): 670–684, <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2006.050372>.
57. Vaalamo M., Mattila L., Johansson N., Kariniemi A.L., Karjalainen-Lindsberg M.L., Kähäri V.M., Saarialho-Kere U. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *J Invest Dermatol* 1997; 109(1): 96–101, <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12276722>.
58. Hantash B.M., Bedi V.P., Struck S.K., Herron G.S., Chan K.F. Laser-induced transepidermal elimination of dermal content by fractional photothermolysis. *J Biomed Opt* 2006; 11(4): 041115, <http://dx.doi.org/10.1117/1.2241745>.
59. Karsai S., Czarnecka A., Jünger M., Raulin C. Ablative fractional lasers (CO₂ and Er:YAG): a randomized controlled double-blind split-face trial of the treatment of peri-orbital rhytides. *Lasers Surg Med* 2010; 42(2): 160–167, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20879>.
60. Chitvanich S., Rerknimitr P., Panchaprateep R., Pongprutthipan M., Asawanonda P. Combination of non-

- ablative fractional photothermolysis and 0.1% tacrolimus ointment is efficacious for treating idiopathic guttate hypomelanosis. *J Dermatolog Treat* 2016; 10: 1–5, <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2015.1133883>. [Epub ahead of print].
61. Glaich A.S., Rahman Z., Goldberg L.H., Friedman P.M. Fractional resurfacing for the treatment of hypopigmented scars: a pilot study. *Dermatol Surg* 2007; 33(3): 289–294, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33058.x>.
62. Goldberg D.J., Berlin A.L., Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2008; 40(2): 134–138, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20591>.
63. Kouba D.J., Fincher E.F., Moy R.L. Nevus of Ota successfully treated by fractional photothermolysis using a fractionated 1440-nm Nd:YAG laser. *Arch Dermatol* 2008; 144(2): 156–158, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2007.49>.
64. Allemann I.B., Kaufman J. Fractional photothermolysis — an update. *Lasers Med Sci* 2010; 25(1): 137–144, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-009-0734-8>.
65. Jih M.H., Kimyai-Asadi A. Fractional photothermolysis: a review and update. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(1): 63–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sder.2008.01.002>.
66. Katz T.M., Glaich A.S., Goldberg L.H., Firoz B.F., Dai T., Friedman P.M. Treatment of melasma using fractional photothermolysis: a report of eight cases with long-term follow-up. *Dermatol Surg* 2010; 36(8): 1273–1278, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01621.x>.
67. Katz T.M., Goldberg L.H., Firoz B.F., Friedman P.M. Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation. *Dermatol Surg* 2009; 35(11): 1844–1888, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01303.x>.
68. Lin J.Y., Warger W.C., Izikson L., Anderson R.R., Tannous Z. A prospective, randomized controlled trial on the efficacy of fractional photothermolysis on scar remodeling. *Lasers Surg Med* 2011; 43(4): 265–272, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.21061>.
69. Yang Y.J., Lee G.Y. Treatment of striae distensae with nonablative fractional laser versus ablative CO₂ fractional laser: a randomized controlled trial. *Ann Dermatol* 2011; 23(4): 481–489, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.481>.
70. Bencini P.L., Tourlaki A., Galimberti M., Longo C., Pellacani G., De Giorgi V., Guerriero G. Nonablative fractional photothermolysis for acne scars: clinical and in vivo microscopic documentation of treatment efficacy. *Dermatol Ther* 2012; 25(5): 463–467, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01478.x>.
71. Rerknimitr P., Chitvanich S., Pongprutthipan M., Panchaprateep R., Asawanonda P. Non-ablative fractional photothermolysis in treatment of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(11): 2238–2242, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12763>.
72. Karsai S., Fischer T., Pohl L., Schmitt L., Buhck H., Jünger M., Raulin C. Is non-ablative 1550-nm fractional photothermolysis an effective modality to treat melasma? Results from a prospective controlled single-blinded trial in 51 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(4): 470–476, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04100.x>.
73. Wanitphakdeedecha R., Keoprasom N., Eimpunth S., Manuskiatti W. The efficacy in melasma treatment using a 1410 nm fractional photothermolysis laser. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3): 293–297, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12100>.
74. Liu Y., Zeng W., Hu D., Jha S., Ge Q., Geng S., Xiao S., Hu G., Wang X. The long-term effect of 1550 nm erbium: glass fractional laser in acne vulgaris. *Lasers Med Sci* 2016; 31(3): 453–457, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1871-5>.
75. Dahan S., Lagarde J.M., Turlier V., Courrech L., Mordon S. Treatment of neck lines and forehead rhytids with a nonablative 1540-nm Er: glass laser: a controlled clinical study combined with the measurement of the thickness and the mechanical properties of the skin. *Dermatol Surg* 2004; 30(6): 872–880, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30256.x>.
76. Kim B.J., Lee D.H., Kim M.N., Song K.Y., Cho W.I., Lee C.K., Kim J.Y., Kwon O.S. Fractional photothermolysis for the treatment of striae distensae in Asian skin. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(1): 33–37, <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200809010-00003>.
77. Lee S.M., Kim M.S., Kim Y.J., Won C.H., Lee M.W., Choi J.H., Moon K.C., Chang S.E. Adverse events of non-ablative fractional laser photothermolysis: a retrospective study of 856 treatments in 362 patients. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(4): 304–307, <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2013.777151>.
78. Dierickx C.C., Khatri K.A., Tannous Z.S., Childs J.J., Cohen R.H., Erofeev A., Tabatadze D., Yaroslavsky I.V., Altshuler G.B. Micro-fractional ablative skin resurfacing with two novel erbium laser systems. *Lasers Surg Med* 2008; 40(2): 113–123, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20601>.
79. Lloyd J., Tanghetti E. Comparison of Affirm 1320/1440 nm versus 1320 nm for the treatment of acne scars — clinical and histologic study. *Lasers Surg Med* 2008; 66: 27.
80. Walgrave S.E., Ortiz A.E., MacFalls H.T., Elkeeb L., Truitt A.K., Tournas J.A., Zelickson B.D., Zachary C.B. Evaluation of a novel fractional resurfacing device for treatment of acne scarring. *Lasers Surg Med* 2009; 41(2): 122–127, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20725>.
81. Chapas A.M., Brightman L., Sukal S., Hale E., Daniel D., Bernstein L.J., Geronemus R.G. Successful treatment of acneiform scarring with CO₂ ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2008; 40(6): 381–386, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20659>.
82. Qian H., Lu Z., Ding H., Yan S., Xiang L., Gold M.H. Treatment of acne scarring with fractional CO₂ laser. *J Cosmet Laser Ther* 2012; 14(4): 162–165, <http://dx.doi.org/10.3109/14764172.2012.699679>.
83. Singh S., Peterson J.D., Friedman P.M. Management of mild to moderate rhinophyma using ablative fractional photothermolysis. *Dermatol Surg* 2013; 39(7): 1110–1113, <http://dx.doi.org/10.1111/dsu.12222>.
84. Kim S. Clinical trial of a pinpoint irradiation technique with the CO₂ laser for the treatment of atrophic acne scars. *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10(3): 177–180, <http://dx.doi.org/10.1080/14764170801930080>.
85. Aldahan A.S., Shah V.V., Mlacker S., Samarkandy S., Alsaidan M., Nouri K. Laser and light treatments for striae distensae: a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(3): 239–256, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-016-0182-8>.
86. Alexis A.F., Coley M.K., Nijhawan R.I., Luke J.D., Shah S.K., Argobi Y.A., Nodzinski M., Veledar E., Alam M. Nonablative fractional laser resurfacing for acne scarring in patients with Fitzpatrick skin phototypes IV–VI. *Dermatol Surg* 2016; 42(3): 392–402, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000000640>.

87. Augustyniak A., Rotsztein H. Fractional non-ablative laser treatment 1410 nm for periorbital wrinkles — reviscometrical and clinical evaluation. *J Cosmet Laser Ther* 2016; 10: 1–14, <http://dx.doi.org/10.3109/14764172.2016.1157370>.
88. Cachafeiro T., Escobar G., Maldonado G., Cestari T., Corleta O. Comparison of nonablative fractional erbium laser 1,340 nm and microneedling for the treatment of atrophic acne scars: a randomized clinical trial. *Dermatol Surg* 2016; 42(2): 232–241, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000000597>.
89. Finney R., Torbeck R., Saedi N. Non-ablative fractional resurfacing in the treatment of scar contracture. *Lasers Surg Med* 2016; 48(2): 170–173, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22400>.
90. Friedmann D.P., Tzu J.E., Kauvar A.N., Goldman M.P. Treatment of facial photodamage and rhytides using a novel 1,565 nm non-ablative fractional erbium-doped fiber laser. *Lasers Surg Med* 2016; 48(2): 174–180, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22461>.
91. Taudorf E.H., Danielsen P.L., Paulsen I.F., Togsverd-Bo K., Dierickx C., Paasch U., Haedersdal M. Non-ablative fractional laser provides long-term improvement of mature burn scars — a randomized controlled trial with histological assessment. *Lasers Surg Med* 2015; 47(2): 141–147, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22289>.
92. Azzam O.A., Bassiouny D.A., El-Hawary M.S., El Maadawi Z.M., Sobhi R.M., El-Mesidy M.S. Treatment of hypertrophic scars and keloids by fractional carbon dioxide laser: a clinical, histological, and immunohistochemical study. *Lasers Med Sci* 2016; 31(1): 9–18, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-015-1824-4>.
93. Banihashemi M., Nahidi Y., Maleki M., Esmaily H., Moghimi H.R. Efficacy of fractional CO₂ laser in treatment of atrophic scar of cutaneous leishmaniasis. *Lasers Med Sci* 2016; 31(4): 733–739, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1919-6>.
94. Firooz A., Rajabi-Estarabadi A., Nassiri-Kashani M.H. Treatment of atrophic facial acne scars with fractional Er:YAG laser in skin phototype III–IV: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther* 2016, <http://dx.doi.org/10.3109/14764172.2016.1157354>. [Epub ahead of print].
95. Gan S.D., Hsu S.H., Chuang G., Konnikov N., Liang C.A. Ablative fractional laser therapy for the treatment of actinic keratosis: a split-face study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2): 387–389, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.035>.
96. Kositratna G., Hibert M.L., Jaspan M., Welford D., Manstein D. Effects of deviation from focal plane on lesion geometry for ablative fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2016, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22481>. [Epub ahead of print].
97. Lee D., Park E.S., Tak M.S., Nam S.M. The effectiveness of ablative fractional carbon dioxide laser with autologous platelet rich plasma combined resurfacing for hypertrophic scar of the shoulder. *Arch Aesthetic Plast Surg* 2016; 22(1): 40, <http://dx.doi.org/10.14730/aaps.2016.22.1.40>.
98. Schoenewolf N.L., Hafner J., Dummer R., Allemann I.B. Laser treatment of solar lentigines on dorsum of hands: QS Ruby laser versus ablative CO₂ fractional laser — a randomized controlled trial. *Eur J Dermatol* 2015; 25(2): 122–126, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2014.2513>.