

УДК 616.26-007-053.1-053.31-089+611.013+616-092

О.Д. Фофанов

# Ембріологія і патофізіологія діафрагмальної грижі – важливі складові перинатального супроводу та хірургічного лікування плодів і новонароджених дітей із цією критичною патологією

*Івано-Франківський національний медичний університет, Україна*

Paediatric Surgery (Ukraine). 2026. 1(90): 101-110. doi: 10.15574/PS.2026.1(90).101110

**For citation:** Fofanov OD. (2026). Embryology and pathophysiology of diaphragmatic hernia are important components of perinatal management and surgical treatment of fetuses and newborns with this critical pathology. Paediatric Surgery (Ukraine). 1(90): 101-110. doi: 10.15574/PS.2026.1(90).101110.

Вивчення ембріогенезу діафрагми і легень у нормі й при природженій діафрагмальній грижі (ПДГ) має важливе значення для розуміння патогенезу цього захворювання та вдосконалення лікування новонароджених дітей із цією критичною вадою розвитку.

**Мета** – проаналізувати особливості ембріогенезу діафрагми і легень у нормі та при ПДГ, а також механізми розвитку легеневої гіпертензії в новонароджених.

Розглянуто основні етапи формування діафрагми, зокрема, розвиток поперечної перегородки, плевроперитонеальних складок, міграцію клітин-попередників м'язів і формування діафрагмального нерва. Проаналізовано порушення ембріогенезу, що призводять до виникнення різних типів ПДГ, зокрема, роль генетичних чинників, аномалій розвитку плевроперитонеальних складок, поперечної перегородки і міграції м'язових клітин. Висвітлено етапи нормального розвитку легень від ембріональної стадії до альвеоляризації та молекулярні механізми, що регулюють цей процес. Особливу увагу приділено патофізіології ПДГ, насамперед розвитку легеневої гіпоплазії, порушенню альвеоляризації та зменшенню площі газообміну. Проаналізовано механізми виникнення легеневої гіпертензії, зокрема, ремоделювання легеневих судин, порушення їхньої вазореактивності та недостатній розвиток судинного русла. Узагальнено дані експериментальних досліджень на тваринних моделях і клінічних спостережень щодо взаємозв'язку між дефектом діафрагми, гіпоплазією легень і легеневою гіпертензією.

**Висновки.** Дослідження ембріогенезу діафрагми дає змогу краще зрозуміти механізми формування ПДГ. Незважаючи на виявлення численних генів, асоційованих із розвитком дефектів діафрагми, патогенез ПДГ залишається остаточно не з'ясованим. Взаємозв'язок між порушенням розвитку легень і дефектом діафрагми потребує подальшого вивчення. Розуміння механізмів легеневої гіпоплазії та легеневої гіпертензії є ключовим для розроблення нових підходів до лікування і поліпшення результатів у новонароджених із ПДГ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** природжена діафрагмальна грижа, ембріогенез, дефект діафрагми, легенева гіпоплазія, легенева гіпертензія, патофізіологія, новонароджені.

*Reviews***Embryology and pathophysiology of diaphragmatic hernia are important components of perinatal management and surgical treatment of fetuses and newborns with this critical pathology****O.D. Fofanov***Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine*

The study of the embryogenesis of the diaphragm and lungs in normal conditions and in congenital diaphragmatic hernia (CDH) is of great importance for understanding the pathogenesis of this disease and improving the treatment of neonates with this critical developmental defect.

**Aim** – to analyze the features of diaphragm and lung embryogenesis in normal conditions and in CDH, as well as the mechanisms of pulmonary hypertension development in newborns.

The main stages of diaphragm formation were reviewed, including the development of the transverse septum, pleuroperitoneal folds, migration of myogenic precursor cells, and formation of the phrenic nerve. Abnormal embryogenesis leading to different types of CDH was analyzed, with particular attention to the role of genetic factors, defects in pleuroperitoneal folds, the transverse septum, and impaired myoblast migration. Normal lung development from the embryonic stage to alveolarization was described, along with the molecular mechanisms regulating this process. Special attention was given to CDH pathophysiology, particularly pulmonary hypoplasia, impaired alveolarization, and reduced gas exchange surface area. Mechanisms of pulmonary hypertension were analyzed, including pulmonary vascular remodeling, impaired vasoreactivity, and underdevelopment of the pulmonary vascular bed. Data from experimental animal models and clinical observations were summarized to explain the relationship between diaphragmatic defect, lung hypoplasia, and pulmonary hypertension.

**Conclusions.** The study of diaphragm embryogenesis allows a better understanding of the mechanisms underlying CDH formation. Despite the identification of numerous genes associated with diaphragmatic defects, the pathogenesis of CDH remains incompletely understood. The relationship between impaired lung development and diaphragmatic defects requires further investigation. Understanding the mechanisms of pulmonary hypoplasia and pulmonary hypertension is crucial for developing new therapeutic approaches and improving outcomes in neonates with CDH.

Author declares no conflict of interest.

**Keywords:** congenital malformation, congenital diaphragmatic hernia, diaphragmatic defect, lung hypoplasia, pulmonary hypertension, pathophysiology, neonates.

**Вступ**

Природжена діафрагмальна грижа (ПДГ) є однією з найтяжчих природжених вад розвитку з частотою 1:3000 живонароджених дітей [36,37]. Дотепер рівень смертності при ПДГ у світі залишається високим – 40–85% [36]. Вада характеризується дефектом діафрагми з герніацією органів черевної порожнини в грудну клітку, із виникненням гіпоплазії легень і легеневої гіпертензії, які є основною причиною захворюваності та смертності в новонароджених пацієнтів із ПДГ [36].

Вивчення ембріогенезу діафрагми і легень у нормі, а також при ПДГ, з розвитком легеневої гіпоплазії і легеневої гіпертензії має важливе клінічне значення для дитячих хірургів для розроблення стратегії і тактики лікування новонароджених дітей із цією критичною вадою розвитку.

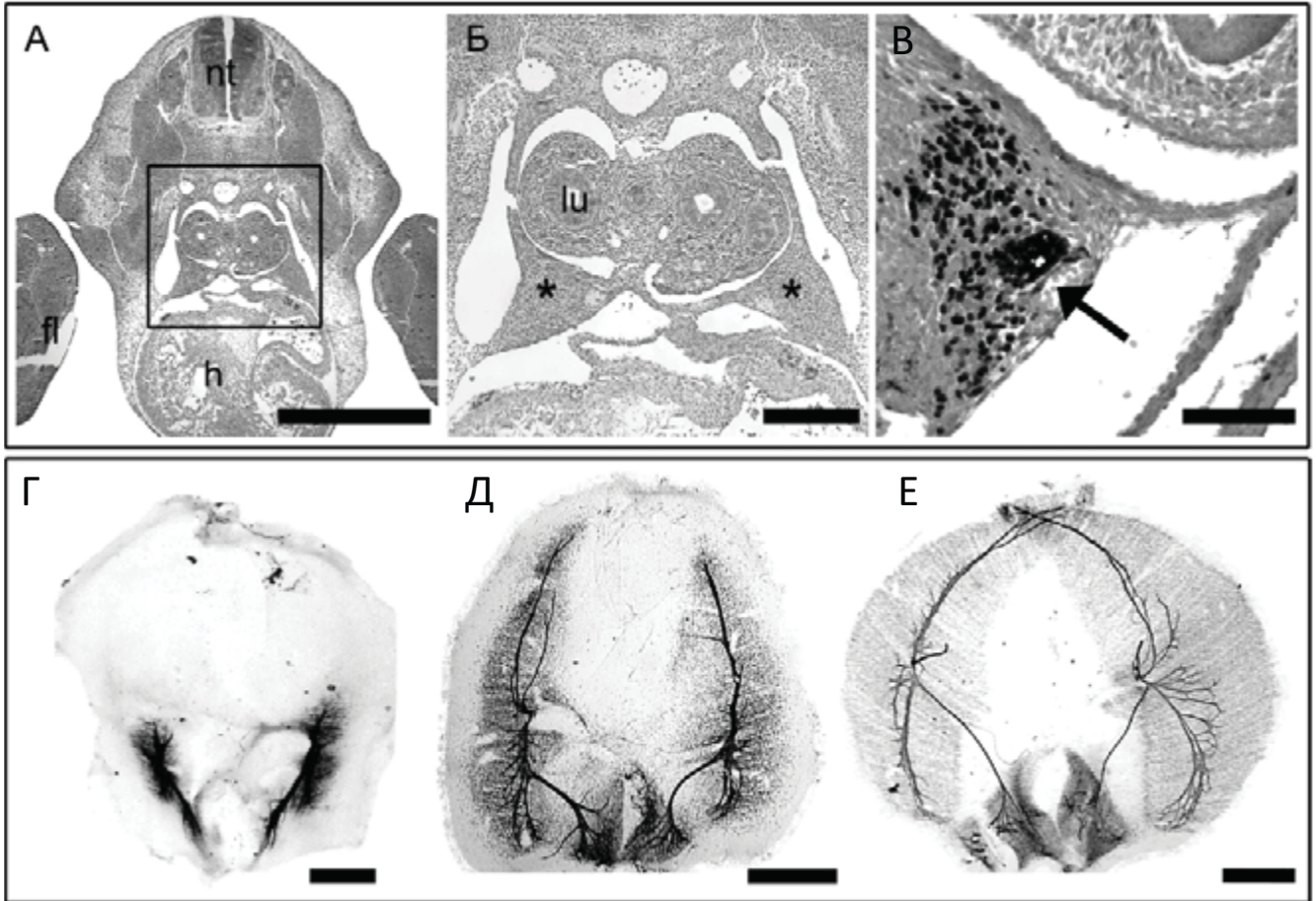
**Мета** дослідження – проаналізувати ембріогенез діафрагми, легень у нормі та при ПДГ у плодів; вивчити механізми виникнення легеневої гіпертензії при цій патології у новонароджених дітей як важливі чинники перинатального супроводу та лікування плодів і новонароджених дітей із цією патологією.

**Нормальний ембріогенез діафрагми.** Основні структури діафрагми закладаються на ранніх термінах гестації (між 3 і 10-м тижнями), тісно пов'язані з формуванням порожнин тіла і походять від чотирьох попередників: поперечної перегородки, двох

плевроперитонеальних складок, шийних міотомів і дорсальної брижі [36]. Поперечна перегородка утворює сухожильний центр, а дві плевроперитонеальні складки ростуть медіально, щоб приєднатися до нього. Задньомедіальна частина утворена з дорсальної брижі, яка містить аорту, нижню порожнисту вену і стравохід. Ніжки діафрагми утворюються внаслідок міграції міобластів до цієї дорсальної брижі. Третій, четвертий і п'ятий шийні міотомі утворюють діафрагмальну мускулатуру [37]. Природжені вади виникають через нерозвиненість плевроперитонеальних складок, оскільки немає каркасу для розвитку м'язів [36].

Процес можна поділити на кілька етапів, наведених нижче [40]. Усі згадані терміни гестаційного віку наведено для розвитку щурів, якщо не вказано інше.

**Розвиток поперечної перегородки (*septum transversum*).** На 8-му добу ембріонального розвитку (E8) у щура ембріон починає гастрюляцію, формуючи фактично плоский трилімінарний диск (3–4-й тиждень гестації в людини). Подальший швидкий ріст краніальної нейральної складки та інвагінація передньої кишки радикально змінюють форму ембріона. Передбачувана поперечна перегородка (*septum transversum*), яка спочатку розташована на передньому кінці ембріона (де з'єднуються вісцеральний жовтковий мішок і амніон), зміщується



Примітки: nt – нервова трубка; fl – передня кінцівка; h – серце; lu – легень.

**Рис. 1.** Поперечний шийний зріз на 13,5 добу в щурів, що демонструє плевроперитонеальні складки (PPF) (A). Ділянка, виділена рамкою на (A), зображена в збільшенні (B), де видно парні PPF (\*) з їхнім трикутним профілем. Імуногістохімічне забарвлення (C) позначає клітини м'язових попередників і діафрагмальний нерв (стрілка) у складі PPF. Pax3-позитивні м'язові попередники і діафрагмальний нерв також спостерігаються під час їхнього розростання відносно положення PPF на 15-ту добу (D), далі на 15,5 добу (E), аж до повного заселення діафрагми на 17-ту добу (F) [25,26]

ся так, що її положення щодо серця змінюється з рострального на каудальне. У своєму остаточному положенні поперечна перегородка розташовується каудально від серця і рострально від пупка [4].

**Розділення порожнин тіла.** Унаслідок ембріонального згинання поперечна перегородка розташована так, що частково ділить внутрішньоембріональну порожнину на плевроперикардіальну і перитонеальну порожнини. У наступні доби формується складна мережа складок, яка розділяє плевроперикардіальну порожнину на окремі – плевральну і перикардіальну порожнини. На цьому етапі плевральна порожнина ще сполучена з перитонеальною через плевроперитонеальні канали (PPC) [33]. Відокремлення цих двох порожнин відбувається між 14 і 16-ю добою і є завершальним етапом формування основи діафрагми. Серія зображень скануючого електронного мікроскопа, опублікованих D. Kluth та співавт. [25,26], чудово ілюструє закриття PPC (рис. 1).

Мережі складок, що відокремлюють порожнини тіла, взаємопов'язані. Термін «плевроперитонеальна складка» (PPF) часто вживають для позначення транзиторної структури, що утворюється на з'єднанні плевроперикардіальних складок і поперечної перегородки [10]. PPF є парними, пірамідоподібними структурами, що виступають із бічної стінки тіла і зливаються медіально зі стравоходом. PPF повністю формується до 13,5 доби гестації щура; у людини ця структура чітко візуалізується з 4 до 6-го тижня ембріогенезу. Хоча PPF насправді є структурою, обмеженою перикардом, плевральною і перитонеальною порожнинами, перевагу надають терміну PPF через його відносну простоту. Міогенні клітини та аксони діафрагмального нерва, призначені для формування нейром'язового апарату діафрагми, мігрують до PPF (рис. 1), і саме їхня проліферація і розподіл призводять до формування зрілої діафрагми [2].

## Reviews

**Мускуляризація діафрагми.** Це – стадія розвитку діафрагми, яка, можливо, найкраще вивчена і зазнала значного перегляду порівняно з попередніми спробами описати ембріогенез діафрагми. Раніше вважалося, що мускулатура діафрагми походить із м'язових шарів стінки тіла [39,41]. Однак завдяки можливості імунологічного забарвлення білків, що контролюють розвиток, і широкому використанню трансгенних мишей стало можливим детально відстежувати процес м'язової диференціації діафрагми та з'ясувати її справжнє походження. Спершу стало очевидно, що мускулатура діафрагми має відмінне походження від м'язів стінки тіла, коли в мишей інактивований рецептор тирозинкінази *c-met* [5]. Білок-рецептор, закодований геном *c-met*, є необхідним для деламінації та міграції клітин-попередників м'язів (MPCs) із сомітів; у мишей із нульовим мутантом *c-met* діафрагма практично не має м'язів, тоді як м'язи стінки тіла нормальні. Фенотип таких мишей свідчить, що діафрагму населяє окрема, мігруюча популяція MPCs. Цей висновок додатково підтверджується тим, що MPCs діафрагми експресують *Lbx1* – транскрипційний чинник, наявний лише в мігруючих MPCs [19]. Отже, замість того щоб бути похідною вентрально проектованої частини гіпаксіальної міотомної тканини, яка формує мускулатуру стінки тіла, діафрагма формується мігруючою популяцією MPCs, що походить із латерального дермоміотомного краю, аналогічно MPCs, що населяють кінцівки [4]. Крім того, імунологічний аналіз м'язової диференціації діафрагми в щурів вказує на відсутність внеску MPCs із стінки тіла [10]. З цього дослідження видно, що клітини-попередники м'язів, мігруючи до PPF, проліферують і розходяться від відносного положення PPF у діафрагмі, розташовуючись по всій структурі. Цей процес відбувається між 15 і 17-ю добою гестації в щурів. Паралельно з м'язовою диференціацією діафрагми діафрагмальний нерв також проектується до PPF, звідки розгалужується в трьох напрямках, а його колатеральні гілки іннервують усю діафрагму [18].

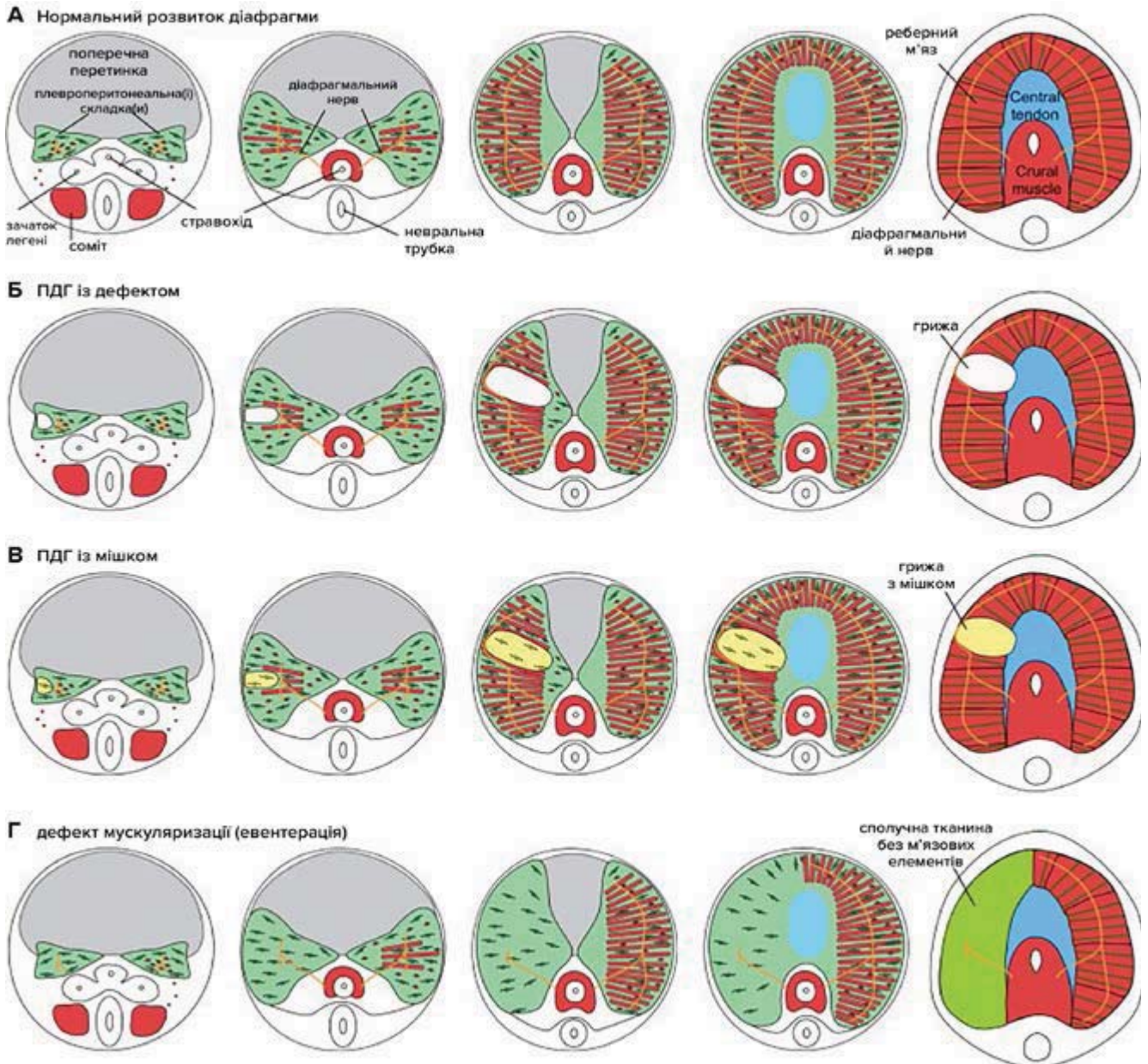
Підсумовуючи, під час ембріонального згинання і розділення порожнин тіла формується базова структура діафрагми. Потім її населяють мігруючі клітини-попередники м'язів і діафрагмальний нерв, які спрямовуються до PPF; саме з цього відносного положення в діафрагмі ці компоненти розходяться, населяючи всю тканину. М'язи діафрагми, сполучна тканина, центральне сухожилля і діафрагмальний нерв інтегруються в єдину функціональну структуру [23] (рис. 2). Цей процес за-

вершується до 17-ї доби гестації в щурів, і незабаром після цього починаються фетальні дихальні рухи [27]. Це приблизно відповідає 10-му тижню ембріогенезу людини.

**Аномальний ембріогенез діафрагми.** ПДГ охоплює кілька фенотипів, що виникають через різні дефекти розвитку діафрагми [1] (рис. 3). Найчастіше ПДГ проявляється як герніяція вмісту черевної порожнини в грудну клітку через отвір у діафрагмі. Абдомінальний вміст також може герніювати через локалізовані ділянки діафрагми, які містять сполучну тканину, але не мають м'язів, що призводить до формування гриж, оточених сполучнотканинними «мішками» (некомунікуючі дефекти діафрагми). Грижі, з мішками чи без них, можуть виникати як через м'язові ділянки діафрагми, так і через центральний сухожилок [27]. Інший тип дефекту (який клінічно часто називають евентрацією) є дефектом м'язової тканини, при якому велика ділянка складається з нем'язової сполучної тканини, що аномально піднімається високо в грудну порожнину.

Механізми, що регулюють розвиток різних дефектів діафрагми, лише починають з'ясуватися, здебільшого завдяки *in vivo* дослідженням мишей, фармакологічно або генетично модифікованих. Утворення отвору в місці, де зазвичай розвивається м'яз діафрагми, пов'язують із дефектами розвитку PPF, які дають початок сполучнотканинній м'язовій тканині та центральному сухожилку; до цього процесу причетні зменшена проліферація, підвищений апоптоз, порушення міграції і зміни диференціації фібробластів PPF [11,13,32].

Генетичні дефекти поперечної перегородки також можуть бути джерелом ПДГ [7]. Механізм розвитку гриж із мішками нещодавно з'ясований через генетичну інактивацію *Gata4* у мишей [9]. Це дослідження свідчить, що гризові мішки формуються через розвиток локалізованих ділянок, позбавлених попередників м'язів (через зменшену проліферацію і підвищений апоптоз), що призводить до виникнення ділянок без м'язових волокон, які механічно слабші за оточуючу м'язову діафрагму, у результаті чого виникає герніяція. Утворення повністю безм'язової діафрагми або гемідиафрагми може відбуватися через невдалу міграцію попередників м'язів із сомітів до PPF [10]. Взаємодія з тканинами, розташованими близько до діафрагми, також може спричинити розвиток ПДГ. Наприклад, гризові дефекти центрального сухожилка можуть виникати, коли діафрагма не відділяється від підлягаючої печінки під час розвитку [47]. Показано, що аномальний морфогенез передньої кишки в щурів викликає



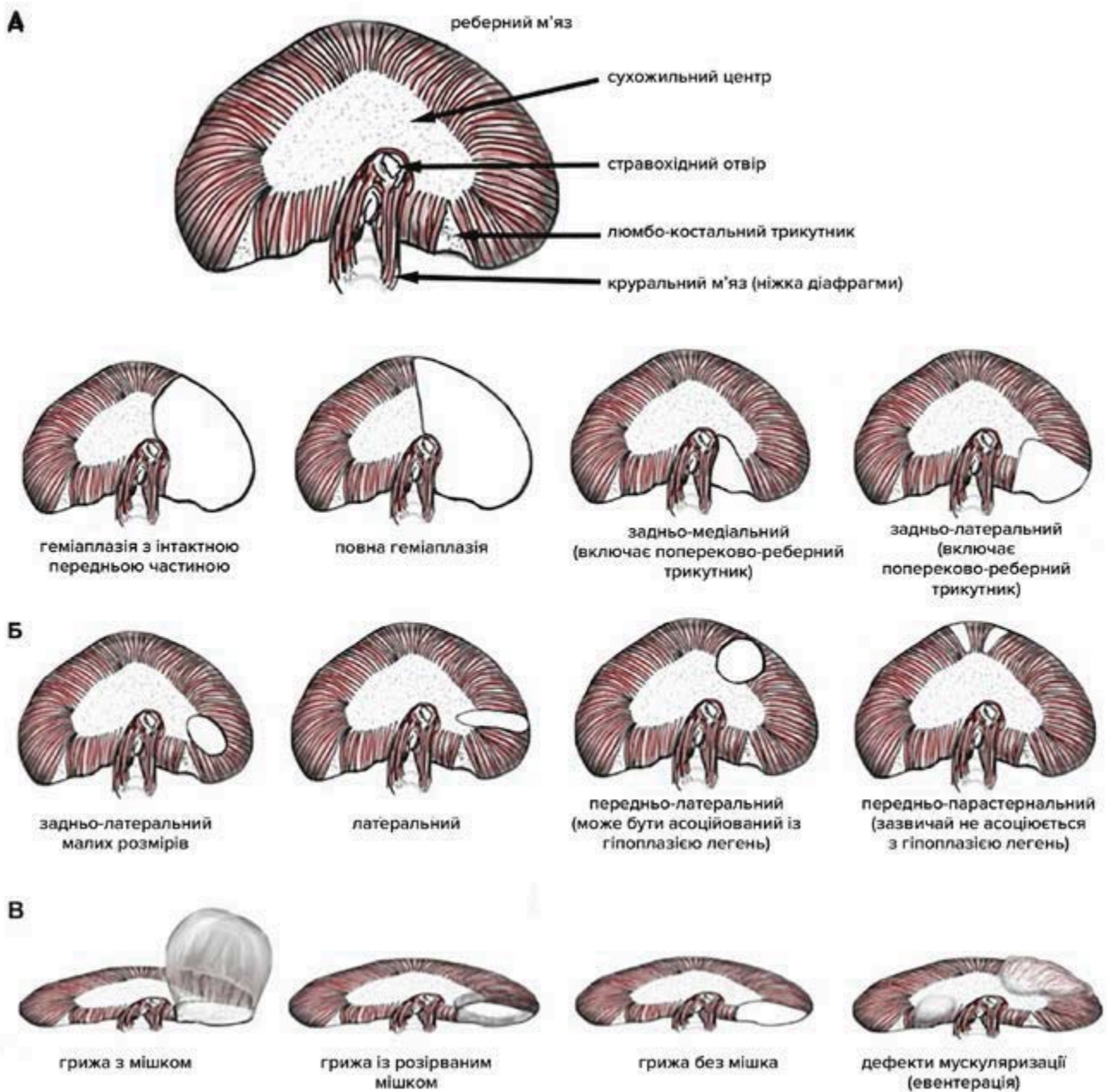
**Рис. 2.** Розвиток діафрагми та її дефекти: А – нормальний розвиток діафрагми миші. Плевроперитонеальні складки (PPF; зелений колір) дають початок сполучній тканині м'яза та центральному сухожилку. Соміти (червоний колір) дають початок м'язам. Поперечна перегородка (сірий колір), імовірно, дає початок клітинам центрального сухожилка, але це формально не перевірено. Стадія ембріонального розвитку вказана над кожним репрезентативним зображенням для миші та людини; Б – розвиток ПДГ з отвором (втрата м'язової і сполучної тканини), що дає змогу абдомінальному вмісту гризувати в грудну порожнину. Загалом вважається, що це є наслідком дефектів клітин PPF; В – розвиток ПДГ із нем'язовим сполучнотканинним «мішком» (некомунікуючого дефекту), який вкриває гризовий вміст. В одному випадку показано, що це є наслідком генетичних дефектів PPF, які призводять до формування ділянок без м'язів, що дають змогу виникненню грижі [30]; Г – розвиток діафрагми, що позбавлена м'язів зліва. Нем'язова гемідіафрагма також може розвиватися справа. Для всіх дефектів діафрагми розміри і локалізація можуть варіювати [23]

дефекти діафрагми, що призводять до виникнення грижі [15]. Отже, існує кілька варіантів розвитку, які можуть призводити до дефектів діафрагми.

Складнощі раннього розвитку діафрагми є значною перешкодою для з'ясування, чи спільні шляхи

або процеси лежать в основі розвитку ПДГ. Хоча три ембріональні структури (соміти, PPF і поперечна перегородка) відіграють життєво важливу роль у розвитку діафрагми, інші структури, такі як постпечінкова мезенхімальна пластина (PHMP), також можуть

Reviews



**Рис. 3.** Анатомія діафрагми людини на момент народження і типи дефектів діафрагми. Анатомія і локалізація дефектів діафрагми показані з краніального погляду, при цьому передня частина (в ембріоні – вентральний регіон) – зверху, а задня (дорсальний регіон у ембріоні) – знизу. А – нормальна діафрагма (зверху). Різні типи дефектів діафрагми (знизу). Перший ряд дефектів демонструє різні типи грижі Bochdalek. Другий ряд показує інші типи гриж, у т.ч. з передньо-боковими і передньо-парастернальними дефектами, які вважаються грижами Morgagni. Б – різні дефекти діафрагми із заднього погляду [1]

бути важливими [11]. У літературі розходяться думки щодо ідентичності багатьох цих структур, особливо PPF і PHMP, через тривимірну складність ділянки, відсутність унікальних молекулярних маркерів і рідкісне використання генетичних реагентів (наприклад, алелі Cre) для маркування та відстеження долі цих структур під час розвитку. Більшість досліджень побудовані на аналізі гістологічно забарвлених зрізів,

орієнтація яких не уніфікована. Подальший прогрес забезпечено аналізом ембріонів у цілому, де структури, що дають початок діафрагмі, марковані специфічними антитілами або алелями Cre.

**Нормальний ембріогенез легень.** Ембріогенез легень є складним, багатоетапним процесом, і порушення будь-якого з етапів розвитку може призводити до формування легневих дефектів [16].

Процес починається з розростання у вентральному напрямку передньої кишки з вентральної ендодерми. Ця легенева брунька подовжується і розгалужується, що відбувається за характерним відтворюваним шаблоном, заснованим на послідовності Фібоначчі, разом із подальшими послідовними багатоплощинними періодичними обертаннями [31], які контролюються численними шляхами, у т.ч. фактором росту фібробластів, *Wnt*, *sonic hedgehog*, трансформуючим фактором росту- $\beta$  і кістковим морфогенетичним білком [20]. Первинні бруньки зазнають додаткового гілкування для формування численних дистальних трубок під час псевдозалозистої стадії, а трубки подовжуються під час каналікулярної фази. На пізніх стадіях розвитку легень дистальні дихальні шляхи формують критично важливі відділи для газообміну.

У середніх і пізніх термінах гестації легені вступають у саккулярну фазу, під час якої дистальні дихальні шляхи формують примітивні саккули, а епітелій дихальних шляхів починає секретувати сурфактант.

Остаточна стадія розвитку легень, альвеоляризація, починається ще до народження і триває протягом неонатального періоду та більшої частини дитинства в людини, відповідно до загального росту організму. Перший етап альвеоляризації, відомий як первинна септація, полягає в тому, що саккули дихальних шляхів стають тоншими, зближуючи епітелій із судинною системою легені, формуючи базову одиницю для газообміну. Надалі альвеоли дозрівають у процесі вторинної септації, під час якої кілька септ ростуть усередину від стінок кожної альвеоли. Кожна септа містить два епітеліальні шари з центральним ядром, що включає одну капілярну судину та мезенхімальні компоненти, зокрема міофібробласти й еластин, а також інші компоненти позаклітинного матриксу. Міграція та диференціація міофібробластів в альвеолярних септах є критично важливою [6], хоча це досі погано вивчений аспект ембріогенезу легень.

Процес вторинної септації значно збільшує площу поверхні для газообміну в легенях, і оскільки він відбувається безпосередньо перед народженням і триває після нього, то є перспективною мішенню для розроблення терапевтичних втручань у пацієнтів із ПДГ та іншими неонатальними захворюваннями легень (рис. 4) [16].

**Патофізіологія ПДГ.** Легенева гіпоплазія і порушення альвеоляризації при ПДГ. ПДГ супроводжується легеневою гіпоплазією і легеневою гіпертен-

зією, тяжкість яких визначає ранню смертність або виживання.

Легені в пацієнтів із ПДГ виглядають незрілими, із потовщеними альвеолярними стінками і збільшеною інтерстиціальною тканиною, що ефективно зменшує об'єм альвеол і площу для газообміну [42]. Неповне прорідження легеневої мезенхіми, зумовлене дефектом апоптозу, а не справжньою незрілістю, запропоноване як механізм на основі клітинних моделей [24,46].

На дрібнішому структурному рівні легені пацієнтів із ПДГ характеризуються нездатністю встановити необхідний тісний зв'язок між епітелієм, що контактує з повітрям, та аномально диференційованими і зменшеними мезенхімальними судинами, які переносять кров, що повинна бути окисенована для виживання [22,38]. Недостатня спільна диференціація легеневого епітелію та компонентів мезенхімального відділу може призводити до неефективного газообміну – фінального спільного механізму летальності при ПДГ.

Більшість механістичних уявлень про легеневі дефекти при ПДГ отримані з досліджень тваринних моделей, особливо генетичних моделей з аномаліями діафрагми і легень [17]. Також цінну інформацію надають хірургічні моделі на вівцях і кроликах, що дають змогу досліджувати механічний вплив герніації абдомінального вмісту на легню і тестувати інтервенційні стратегії, тоді як терапогенна модель нітрофену значною мірою імітує людський стан, хоча її застосування обмежене, оскільки нітрофен не вважається причиною ПДГ у пацієнтів [45]. Дефіцит альвеоляризації спостерігається при ПДГ після введення нітрофену, але його можна поліпшити антенатальною терапією кортикостероїдами. Дослідження на людях є складнішими через клінічні труднощі в отриманні відповідних патологічних зразків, оскільки більшість немовлят із ПДГ проходять інтенсивні вентиляційні втручання, які порушують природну архітектуру легені. Основні бронхіальні відгалуження є нормальними в патологоанатомічних зразках гіпоплазованих легень при ПДГ; проте кількість проміжних бронхіальних гілок часто значно зменшена в легені з боку грижі та меншою мірою в контралатеральній легені, яка порівняно зберігає потенціал швидшого росту і повної диференціації під час гестації [12,35].

Лише небагато існуючих альвеол легень при ПДГ мають нормальну структуру. Дослідження розвитку легень, у яких оцінено альвеоляризацію за такими показниками, як середній лінійний інтервал і щіль-

## Reviews

ність перегородок [44], підтверджують, що пацієнти з ПДГ ніколи не досягають повної кількості повітряно-носних гілок або просторів, незважаючи на альвеолярне ділення після народження [3].

Васкуляризація порушена більшою мірою, ніж альвеолярний ріст. Проте, оскільки зрілість альвеол триває протягом дитинства, існує тривалий період, у якому можна поліпшити диференціацію і функцію легень у пацієнтів, що вижили після ПДГ. Питання полягає в тому, чи можна поліпшити диференціацію постнатально, впливаючи на сигнальні шляхи, залучені до процесу альвеоляризації.

Легенева гіпертензія, асоційована з ПДГ. Основним чинником смертності в немовлят із ПДГ є легенева гіпертензія, яка характеризується аномальним розвитком ендотелію та гладкої мускулатури судин, що супроводжується нездатністю судинної гладкої мускулатури нормально розслабитися після народження [34].

Причина легеневої гіпоплазії при ПДГ залишається недостатньо вивченою. Keijzer та співавт. пропонують гіпотезу подвійного ураження на основі моделі на щурах, згідно з якою, легенева гіпоплазія є наслідком двох ушкоджень. Перше ушкодження уражує обидві легені до формування діафрагми, а друге – іпсилатеральну легеню після дефектного розвитку діафрагми внаслідок втручання з боку гризових абдомінальних органів [24]. Це призводить до зменшення гілкування бронхіол, що спричиняє ацинарну гіпоплазію. Зменшується кількість термінальних бронхіол і потовщуються альвеолярні перегородки. У тваринних моделях відзначається недостатня кількість сурфактантних фосфоліпідів і білків, що відповідно зумовлює незрілість легень [8,29].

Ремоделювання легеневої судини, яке характеризується збільшенням товщини медії, адвентиції та загальної стінки легеневої артерії унаслідок гіперм'язовості, має важливе значення. Дефіцит легеневої судинної мережі та структурні зміни судин є складовими стійкої легеневої гіпертензії при ПДГ [14,43]. Легенева гіпертензія при ПДГ часто не відповідає на вазодилаторну терапію, що може бути зумовлено порушенням легеневої вазореактивності. У нещодавньому дослідженні Horn-Oudshoorn та співавт. проведено порівняння фетоплацентарної вазореактивності між плацентою здоровою і плацентою, ураженою ПДГ, та встановлено, що артерії при ПДГ сильніше скорочуються у відповідь на агоніст тромбоксану A<sub>2</sub> і слабше розширюються у відповідь на брадикінін і натрій нітропрусид порівняно зі здоровими артеріями. Фетоплацентарні та легене-

ві артерії мають багато спільних рис, хоча плацента, на відміну від легень, не іннервується. Подальші дослідження фетоплацентарних артерій можуть допомогти прогнозувати судинні терапевтичні відповіді серед немовлят із ПДГ [21].

## Висновки

Вивчення ембріогенезу діафрагми в нормі та при патології дає змогу створити гіпотетичну модель походження ПДГ.

У дослідженнях на тваринних моделях виявлено багато генів, здатних спричинити дефекти діафрагми, навіть гени, для яких існують переконливі експериментальні докази ролі у виникненні ПДГ у мишей, характеризуються неповною пенетрантністю щодо ПДГ.

Взаємозв'язки між порушеним розвитком легень і дефектом діафрагми під час ембріогенезу досі не повністю пояснені. Необхідні додаткові дослідження для кращого розуміння патогенезу і розроблення ефективних профілактичних заходів.

Розуміння механізмів патофізіології ПДГ, особливо гіпоплазії легень, легеневої гіпертензії, має вирішальне значення для розроблення нових підходів і ефективного лікування цієї критичної вади, через їхній значний вплив на рівні захворюваності й смертності.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. (2012, Jul-Aug). Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients. *Pediatr Dev Pathol.* 15(4): 265-274. Epub 2012 Mar 7. doi: 10.2350/11-05-1041-OA.1. PMID: 22257294; PMCID: PMC3761363.
2. Babiuk RP, Zhang W, Clugston R, Allan DW, Greer JJ. (2003, Jan 20). Embryological origins and development of the rat diaphragm. *J Comp Neurol.* 455(4): 477-487. doi: 10.1002/cne.10503. PMID: 12508321.
3. Bachiller PR, Nakanishi H, Roberts JD Jr. (2010, Mar). Transforming growth factor-beta modulates the expression of nitric oxide signaling enzymes in the injured developing lung and in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 298(3): L324-L334. Epub 2009 Dec 18. doi: 10.1152/ajplung.00181.2009. PMID: 20023176; PMCID: PMC2838670.
4. Birchmeier C, Brohmann H. (2000, Dec). Genes that control the development of migrating muscle precursor cells. *Curr Opin Cell Biol.* 12(6): 725-730. doi: 10.1016/s0955-0674(00)00159-9. PMID: 11063939.
5. Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. (1995, Aug 31). Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature.* 376(6543): 768-771. doi: 10.1038/376768a0. PMID: 7651534.
6. Branchfield K, Li R, Lungova V, Verheyden JM, McCulley D, Sun X. (2016, Jan 15). A three-dimensional study of alveologenesis in mouse lung. *Dev Biol.* 409(2): 429-441. Epub 2015 Nov 26.

- doi: 10.1016/j.ydbio.2015.11.017. PMID: 26632490; PMCID: PMC4843524.
7. Carmona R, Cañete A, Cano E, Ariza L, Rojas A, Muñoz-Chápoli R. (2016, Sep 19). Conditional deletion of WT1 in the septum transversum mesenchyme causes congenital diaphragmatic hernia in mice. *Elife*. 5: e16009. doi: 10.7554/eLife.16009. PMID: 27642710; PMCID: PMC5028188.
  8. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. (2017, Mar 11). Congenital Diaphragmatic hernia – a review. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 3: 6. doi: 10.1186/s40748-017-0045-1. PMID: 28331629; PMCID: PMC5356475.
  9. Cleal L, McHaffie SL, Lee M, Hastie N, Martínez-Estrada OM, Chau YY. (2021, Jan 26). Resolving the heterogeneity of diaphragmatic mesenchyme: a novel mouse model of congenital diaphragmatic hernia. *Dis Model Mech*. 14(1): dmm046797. doi: 10.1242/dmm.046797. PMID: 33735101; PMCID: PMC7859704.
  10. Clugston RD, Greer JJ. (2007, May). Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 16(2): 94-100. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2007.01.004. PMID: 17462561.
  11. Clugston RD, Zhang W, Greer JJ. (2010, Jan). Early development of the primordial mammalian diaphragm and cellular mechanisms of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 88(1): 15-24. doi: 10.1002/bdra.20613. PMID: 19711422.
  12. Coleman A, Phithakwatchara N, Shaaban A, Keswani S, Kline-Fath B, Kingma P et al. (2015, Feb). Fetal lung growth represented by longitudinal changes in MRI-derived fetal lung volume parameters predicts survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*. 35(2): 160-166. Epub 2014 Nov 26. doi: 10.1002/pd.4510. PMID: 25297802.
  13. Coles GL, Ackerman KG. (2013, May 21). Kif7 is required for the patterning and differentiation of the diaphragm in a model of syndromic congenital diaphragmatic hernia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(21): E1898-905. Epub 2013 May 6. doi: 10.1073/pnas.1222797110. PMID: 23650387; PMCID: PMC3666741.
  14. De Leon N, Tse WH, Ameis D, Keijzer R. (2022, Dec). Embryology and anatomy of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 31(6): 151229. Epub 2022 Nov 16. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151229. PMID: 36446305.
  15. Domyan ET, Branchfield K, Gibson DA, Naiche LA, Lewandoski M, Tessier-Lavigne M et al. (2013, Jan 14). Roundabout receptors are critical for foregut separation from the body wall. *Dev Cell*. 24(1): 52-63. doi: 10.1016/j.devcel.2012.11.018. PMID: 23328398; PMCID: PMC3551250.
  16. Donahoe PK, Longoni M, High FA. (2016, Oct). Polygenic Causes of Congenital Diaphragmatic Hernia Produce Common Lung Pathologies. *Am J Pathol*. 186(10): 2532-2543. Epub 2016 Aug 24. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.07.006. PMID: 27565037; PMCID: PMC5222980.
  17. Eppig JT, Blake JA, Bult CJ, Kadin JA, Richardson JE et al. (2015, Jan). The Mouse Genome Database (MGD): facilitating mouse as a model for human biology and disease. *Nucleic Acids Res*. 43 (Database issue): D726-D736. Epub 2014 Oct 27. doi: 10.1093/nar/gku967. PMID: 25348401; PMCID: PMC4384027.
  18. Greer JJ, Allan DW, Martin-Caraballo M, Lemke RP. (1999, Mar). An overview of phrenic nerve and diaphragm muscle development in the perinatal rat. *J Appl Physiol* (1985). 86(3): 779-786. doi: 10.1152/jappl.1999.86.3.779. PMID: 10066685.
  19. Gross MK, Moran-Rivard L, Velasquez T, Nakatsu MN, Jagla K, Goulding M. (2000, Jan). Lbx1 is required for muscle precursor migration along a lateral pathway into the limb. *Development*. 127(2): 413-424. doi: 10.1242/dev.127.2.413. PMID: 10603357.
  20. Guzy RD, Stoilov I, Elton TJ, Mecham RP, Ornitz DM. (2015, Jan). Fibroblast growth factor 2 is required for epithelial recovery, but not for pulmonary fibrosis, in response to bleomycin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 52(1): 116-128. doi: 10.1165/rcmb.2014-0184OC. PMID: 24988442; PMCID: PMC4370255.
  21. Horn-Oudshoorn EJJ, Broekhuizen M, Harhangi MS, Simons SHP, Eggink AJ, Danser AHJ et al. (2024, Jan). Vascular reactivity is altered in the placentas of fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Placenta*. 145: 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.11.015> PubMed PMID: 38064938.
  22. Hislop A, Reid L. (1973, Mar). Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax*. 28(2): 129-135. doi: 10.1136/thx.28.2.129. PMID: 4731102; PMCID: PMC470003.
  23. Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, Shen Y, Wynn J, Shang L et al. (2017, Aug 1). Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Dis Model Mech*. 10(8): 955-970. doi: 10.1242/dmm.028365. PMID: 28768736; PMCID: PMC5560060.
  24. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. (2000, Apr). Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol*. 156(4): 1299-1306. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65000-6. PMID: 10751355; PMCID: PMC1876880.
  25. Kluth D, Keijzer R, Hertl M, Tibboel D. (1996, Nov). Embryology of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 5(4): 224-233. PMID: 8936651.
  26. Kluth D, Tenbrinck R, von Ekesparre M, Kangah R, Reich P, Brandsma A et al. (1993, Mar). The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg*. 28(3): 456-462; discussion 462-463. doi: 10.1016/0022-3468(93)90248-j. PMID: 8468662.
  27. Kobayashi K, Lemke RP, Greer JJ. (2001, Jul). Ultrasound measurements of fetal breathing movements in the rat. *J Appl Physiol* (1985). 91(1): 316-320. doi: 10.1152/jappl.2001.91.1.316. PMID: 11408446.
  28. Maish MS. (2010, Oct). The diaphragm. *Surg Clin North Am*. 90(5): 955-968. doi: 10.1016/j.suc.2010.07.005. PMID: 20955877.
  29. Meng CY, Zou JZ, Wang Y, Wei YD, Li JN, Liu C et al. (2023, Sep). Pathological findings in congenital diaphragmatic hernia on necropsy studies: A single-center case series. *Pediatr Pulmonol*. 58(9): 2628-2636. Epub 2023 Jun 28. doi: 10.1002/ppul.26565. PMID: 37378468.
  30. Merrell AJ, Ellis BJ, Fox ZD, Lawson JA, Weiss JA, Kardon G. (2015, May). Muscle connective tissue controls development of the diaphragm and is a source of congenital diaphragmatic hernias. *Nat Genet*. 47(5): 496-504. Epub 2015 Mar 25. doi: 10.1038/ng.3250. PMID: 25807280; PMCID: PMC4414795.
  31. Metzger RJ, Klein OD, Martin GR, Krasnow MA. (2008, Jun 5). The branching programme of mouse lung development. *Nature*. 453(7196): 745-750. Epub 2008 May 7. doi: 10.1038/nature07005. PMID: 18463632; PMCID: PMC2892995.
  32. Paris ND, Coles GL, Ackerman KG. (2015, Nov 1). Wt1 and  $\beta$ -catenin cooperatively regulate diaphragm development in the mouse. *Dev Biol*. 407(1): 40-56. Epub 2015 Aug 14. doi: 10.1016/j.ydbio.2015.08.009. PMID: 26278035; PMCID: PMC4641796.
  33. Pechriggl E, Blumer M, Tubbs RS, Olewnik Ł, Korschake M, Fortély R et al. (2022, Jul 7). Embryology of the Abdominal Wall and Associated Malformations – A Review. *Front Surg*. 9: 891896. doi: 10.3389/fsurg.2022.891896. PMID: 35874129; PMCID: PMC9300894.
  34. Pereira-Terra P, Moura RS, Nogueira-Silva C, Correia-Pinto J. (2015, Aug 1). Neuroendocrine factors regulate retinoic acid receptors in normal and hypoplastic lung development. *J Physiol*. 593(15): 3301-3311. Epub 2015 Jul 14. doi: 10.1113/JP270477. PMID: 26096456; PMCID: PMC4553054.
  35. Phithakwatchara N, Coleman A, Peiro JL, Lee AE, Keswani SG, Kline-Fath B et al. (2015, Feb). Expanded intrathoracic space in

## Reviews

- fetal cases of isolated congenital diaphragmatic hernia contributes to disparity between percent predicted lung volume and observed to expected total lung volume. *Prenat Diagn.* 35(2): 154-159. Epub 2014 Nov 2. doi: 10.1002/pd.4508. PMID: 25297651.
36. Pober BR. (2007, May 15). Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 145C(2): 158-171. doi: 10.1002/ajmg.c.30126. PMID: 17436298; PMCID: PMC2891729.
  37. Pober BR. (2008, Jul). Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet.* 74(1): 1-15. Epub 2008 May 28. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01031.x. PMID: 18510546; PMCID: PMC2872786.
  38. Reid LM. Lung growth in health and disease. *Br J Dis Chest.* 1984 Apr;78(2):113-34. PMID: 6372845.
  39. Robertson DJ, Harmon CM, Goldberg S. (2006, Jun). Right congenital diaphragmatic hernia associated with fusion of the liver and the lung. *J Pediatr Surg.* 41(6): e9-10. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.02.031. PMID: 16769329.
  40. Sefton EM, Gallardo M, Kardon G. (2018, Aug 15). Developmental origin and morphogenesis of the diaphragm, an essential mammalian muscle. *Dev Biol.* 440(2): 64-73. Epub 2018 Apr 19. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.04.010. PMID: 29679560; PMCID: PMC6089379.
  41. Skandalakis JE, Gray SW. (1972). *Embryology for Surgeons. The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies.* 2nd Edition, WB Saunders, Philadelphia: 414-415.
  42. Sluiter I, Veenma D, van Loenhout R, Rottier R, de Klein A, Keijzer R et al. (2012). Etiological and pathogenic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 22: 345-354.
  43. Stainsby AV, DeKoninck PLJ, Crossley KJ, Thiel A, Wallace MJ, Pearson JT et al. (2025, Apr). Effect of prenatal diaphragmatic hernia on pulmonary arterial morphology. *Anat Rec (Hoboken).* 308(4): 1082-1093. Epub 2023 Jan 23. doi: 10.1002/ar.25159. PMID: 36688449; PMCID: PMC11889479.
  44. Tschanz SA, Burri PH. (2002, Sep). A new approach to detect structural differences in lung parenchyma using digital image analysis. *Exp Lung Res.* 28(6): 457-471. doi: 10.1080/01902140290096719. PMID: 12217212.
  45. Van Loenhout RB, Tibboel D, Post M, Keijzer R. (2009). Congenital diaphragmatic hernia: comparison of animal models and relevance to the human situation. *Neonatology.* 96(3): 137-149. Epub 2009 Mar 27. doi: 10.1159/000209850. PMID: 19325248.
  46. Van Loenhout RB, Tseu I, Fox EK, Huang Z, Tibboel D et al. (2012, Jan). The pulmonary mesenchymal tissue layer is defective in an in vitro recombinant model of nitrofen-induced lung hypoplasia. *Am J Pathol.* 180(1): 48-60. Epub 2011 Nov 4. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.032. PMID: 22063298.
  47. Yuan W, Rao Y, Babiuk RP, Greer JJ, Wu JY, Ornitz DM. (2003, Apr 29). A genetic model for a central (septum transversum) congenital diaphragmatic hernia in mice lacking Slit3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(9): 5217-5222. Epub 2003 Apr 17. doi: 10.1073/pnas.0730709100. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul 8; 100(14): 8607. PMID: 12702769; PMCID: PMC154325.

### Відомості про автора:

**Фофанов Олександр Дмитрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії ІФНМУ.  
Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел./факс: +38 (0342) 52-56-49. <https://orcid.org/0000-0003-1437-4161>.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2025 р., прийнята до друку 16.03.2026 р.