

АНАЛІЗ ПРОВІДНИХ ЧИННИКІВ РОЗВИТКУ ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВИХ КРОВОВИЛИВІВ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

У статті подані результати аналізу чинників розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених новонароджених. Дослідження продемонструвало наявність низки факторів, що потенційно впливають на можливість розвитку крововиливів у недоношених новонароджених. До них належать: інфекція, патологія плаценти з розвитком порушень плацентарного кровообігу, анемія вагітних та маловоддя. Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані для формування груп можливого ризику щодо розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів серед недоношених новонароджених для проведення більш ретельного та орієнтованого обстеження дитини одразу після народження у пологовому будинку із обов'язковим використанням сучасних методів нейровізуалізаційної діагностики.

Ключові слова: внутрішньошлуночкові крововиливи, недоношені новонароджені, чинники розвитку

Незважаючи на бурхливий розвиток технологій реанімації та подальшого виходжування новонароджених, у тому числі недоношених новонароджених та недоношених новонароджених із низькою масою тіла, показники смертності серед пацієнтів цих груп залишаються стабільно високими [3, 7, 10]. Особливої уваги, на наш погляд, заслуговують внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), які є однією з головних причин летальності серед новонароджених і асоціюються з важкою подальшою інвалідизацією та соціально-біологічною дезадаптацією у дітей [1, 2, 11].

Установлено дві групи чинників, що обумовлюють підвищений ризик розвитку ВШК у новонароджених [3—6, 12, 13, 15, 18].

Досить умовно їх можна поділити на акушерські та неонатальні причини. Серед акушерських причин слід зауважити на такі, як піхвові пологи, антенатальна гіпоксія, недолік епідуральної анестезії, безпліддя в анамнезі та тривалі пологи у жінок із груп ризику та у випадках дострокових пологів, які можуть обумовлювати збільшення ризику розвитку крововиливів у новонароджених [17, 20, 21].

До акушерських причин відносять такі як використання передродових стероїдів, наявність амніону із гострим плацентарним запаленням, а також материнської передеклампації, які обумовлюють можливий розвиток у новонародженого ВШК. Амніоніт асоціюється зі збільшенням імовірності розвитку крововиливу, проте невідомо, чи пов'язано це з безпосереднім впливом інфекції та запалення або з подальшими респіраторними та гемодинамічними розладами [14, 16]. Цікаво, що наявність материнської передеклампації та протейнурії вважається захисним фактором проти розвитку інтракраніального крововиливу. Вважають, що жінки, що страждають на передеклампацію, виробляють менше простагліцину, таким чином збільшуючи відносну кількість тромбоксану в неонатальній циркуляції, що, у свою чергу, може гальмувати кровотечу [17, 19].

До неонатальних причин, що обумовлюють виникнення інтравентрикулярних крововиливів належать

розлади дихання, асфіксія (гіпоксія та гіперкапнія), значні коливання системного кров'яного тиску.

Крім вищезазначених, варто зупинитися на таких теоріях розвитку інтравентрикулярних крововиливів у новонароджених. Насамперед, це — післяпологова гіпоксія, пов'язана з хворобою гіалінових мембран та анемія, яка проявляється в зниженому постачанні кисню у метаболічно активний гермінативний матрикс. Ендотеліальні клітини є особливо уразливими до впливу гіпоксії, що призводить до пошкодження судини та розвитку кровотечі. Volpe et al. (1983) повідомили, що проведення позитронно-емісійної томографії новонародженим із інтракраніальними крововиливами дозволило візуалізувати дифузне гемісферичне зниження кровотоку [22, 23]. На думку авторів, інтракраніальний крововилив може бути лише компонентом більшого ішемічного процесу. Таким чином, розвиток інтракраніальних крововиливів становить окремий вияв результатів дезадаптації плода та новонародженого в умовах гіпоксичного процесу.

Очевидно, що жодна теорія не здатна повною мірою розкрити механізм розвитку крововиливу та, скоріш за все, його розвиток є мультифакторним. Проте, зважаючи, що інтравентрикулярні крововиливи спостерігаються у післяпологовому періоді, саме неонатальні фактори відіграють важливішу роль у їхньому розвитку [4, 9, 14, 17, 20].

Мета дослідження: проаналізувати особливості перебігу вагітності та пологів для визначення основних факторів розвитку інтракраніальних крововиливів, у тому числі ВШК у недоношених новонароджених.

Дослідження засноване на аналізі комплексного спостереження 52 недоношених новонароджених, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії Міського клінічного пологового будинку з неонатологічним стаціонаром міста Харкова в період з серпня 2009 року по серпень 2010 року. Серед обстежених дітей було 30 (57,69 %) хлопчиків і 22 (42,31 %) дівчинки. Діти були народжені з 25 по 37 тиждень вагітності. Маса тіла при народженні становила від 850 г до 3450 г: екстремальну масу тіла при народженні (501—1000 г) мали 10 дітей (19,23 %), 13 дітей мали дуже низьку масу при народженні (1001—1500 г) (25 %), 20 — низьку масу тіла (1501—2500 г) (38,46 %), а 9 (17,31 %) дітей народилися із масою тіла 2500 г та більше. При надходженні у відділення реанімації та інтенсивної терапії при первинному огляді загальний стан дітей оцінювався як вкрай важкий у 24 випадках (46,15 %), важкий в 15 випадках (28,85 %), середньої важкості — 10 (19,23 %), задовільний в 3 випадках (5,77 %).

У рамках дослідження був проведений докладний аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів, виявлення можливих перинатальних чинників, що могли впливати на розвиток ВШК у недоношених новонароджених. Прогнозування післяпологових ускладнень

виконувалося за допомогою багатовимірного узагальненого дискримінантного аналізу [8].

З метою узагальнення всі наявні фактори були поділені на три групи: патологія вагітності та пологів, обтяжений материнський анамнез, патологія плода та новонародженого. Загальний розподіл наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальний розподіл факторів, що впливають на можливість виникнення внутрішньошлуночкових крововиливів

Фактор	Абсолютна кількість	%
Обтяжений материнський анамнез	6	11,5 %
Патологія вагітності та пологів	40	76,9 %
Патологія плода та новонародженого	8	15,38 %

Варто відзначити, що дві жінки (3,8 %) не перебували на обліку протягом вагітності.

Діти були народжені від $1,9 \pm 0,158$ вагітностей, мінімальна кількість вагітностей в анамнезі — 0 (діти народжені від першої вагітності), максимальна — 4 вагітності (дитина народжена від п'ятої вагітності). Найбільша кількість дітей були народжені від першої вагітності — 26 (50 %), від другої вагітності народилися 14 дітей (26,92 %), 2 вагітності в анамнезі мали 4 матері (7,69 %), від 4 вагітності народилися 7 дітей (13,46 %) та одна дитина (1,92 %) — від п'ятої вагітності.

Тривалий безводний період у пологах як предиктор розвитку інтранатальної асфіксії відзначений у 7 спостереженнях (13,46 %).

З огляду на ускладнення перебігу вагітності та пологів, у 30 (57,69 %) жінок розродження проводилося шляхом операції кесаревого розтину, у 22 (42,31 %) — *per vias naturalis*. Відзначимо, що операції накладення акушерських щипців або застосування вакуум-екстракції плода в наших спостереженнях не зустрічалися. Крім того, в одному спостереженні показанням до проведення екстреного кесаревого розтину став випадок антенатальної загибелі плода (одного з двійнят) у терміну вагітності 26—27 тижнів.

Серед факторів, що обтяжували перебіг вагітності, варто зупинитися на таких. У 18 жінок вагітність була обтяжена інфекційним процесом (35,3 %), маловоддя відзначено у 13 жінок (25,5 %), патологія плаценти мала місце у 12 жінок (23,1 %), загроза переривання вагітності, яка потребувала проведення терапії в умовах стаціонару, відзначена у 10 спостереженнях (19,6 %), анемію вагітних діагностовано у 9 жінок (17,6 %), передеклампися як ускладнення нормального перебігу вагітності була у 7 жінок (13,7 %). Одна жінка мала в анамнезі напад еклампсії (2 %), одна дитина була народжена шляхом проведення процедури штучного запліднення (2 %).

Проведений аналіз впливу факторів, що обтяжували перебіг нормальної вагітності, шляхом визначення значення середнього ступеня ВШК, дозволив виявити фактори, що спричиняли найбільший вплив на можливий розвиток ВШК у недоношених новонароджених. Так, максимальне значення середнього ступеня ВШК у новонароджених відзначалося в групі, у якій матері

страждали протягом вагітності на анемію вагітних (3,0), мали патологію плаценти (2,9), патологію матки (2,8), гестоз та маловоддя (2,5). Відзначимо, що діти, народжені від жінок, які не перебували на обліку під час вагітності, не проходили обстеження та не отримували коригувальну терапію, мали середнє значення ВШК 3, що, на нашу думку, вказує на наявність невиявленої під час вагітності патології.

Серед комбінацій факторів ускладнень вагітності спостерігалися такі. Найчастіше фіксувалося поєднання інфекційного процесу та патології навколоплідних вод — у 7 жінок (13,7 %), інфекція та загроза переривання вагітності — у 6 жінок (11,7 %), інфекційний процес та анемія вагітних у поєднанні були відзначені у 5 жінок (9,8 %).

Слід звернути особливу увагу на те, що найбільше значення середнього ступеня ВШК (3,7) було зафіксовано у недоношених новонароджених, перебіг вагітності матерів яких був обтяжений інфекційним процесом та патологією плаценти, що призводила до порушень плацентарного кровообігу та, вочевидь, у поєднанні з інфекцією зумовлювала патогенетичні механізми розвитку гіпоксії як провідного етіологічного чинника розвитку ВШК. Загалом найвище значення середнього ступеня ВШК було у дітей, народжених від вагітностей, ускладнених патологією плаценти у поєднанні з маловоддям або анемією вагітних — 3,5 та 3,3 відповідно. На нашу думку, провідну роль у розвитку крововиливу відіграла саме патологія плацентарного кровообігу, що може пояснюватися тим, що у більшості жінок відзначено відшарування нормально розташованої плаценти, яке становить ургентний патологічний стан, що призводить до розвитку гострої гіпоксії плода та патологічних процесів, притаманних цьому стану.

Крім того, у 4 жінок відзначена комбінація інфекційного процесу, патології плаценти, загрози переривання вагітності та маловоддя (7,8 %). З анамнезу 4 жінок отримані відомості про ускладнення перебігу вагітності інфекцією, патологією плаценти, анемією вагітних та маловоддям (7,8 %).

Таким чином, провідними чинниками, які сприяли виникненню перинатальних ушкоджень головного мозку та обтяжували перебіг вагітності, в переважній більшості спостережень були інфекція, патологія плаценти з розвитком порушень плацентарного кровообігу, анемія вагітних та маловоддя.

З цього приводу необхідно відзначити, що у 8 (15,38 %) хворих було верифіковано наявність синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Це, на нашу думку, свідчить про високий ступінь впливу факторів пренатального ураження плода.

Серед мультифакторних причин розвитку інтракраніального крововиливу у недоношеного новонародженого слід особливо окреслити наявність інфекції у матері дитини, патологію плаценти, поєднання цих факторів.

З метою поглибленого вивчення та аналізу впливу вищезазначених чинників на можливість розвитку інтракраніальних крововиливів у недоношених новонароджених та з метою визначення ролі та місця кожного окремого фактора у цьому процесі нами був використаний дискримінантний аналіз.

У нашому дослідженні вибір дискримінантних функцій проводився покроковим методом шляхом включення (включення) вхідних змінних (предикторів) відповідно до їх рівня толерантності — мірою надмірності предикторів для класифікації.

Класифікацію важкості ВШК у новонароджених здійснювали шляхом обчислення значень класифікаційних функцій для кожного новонародженого. Новонародженого відносили до тієї групи важкості ВШК, чия класифікаційна функція була максимальною.

Класифікаційні функції обчислювали за формулами:
 $Y_{\text{ВШК}1-2} = -11,25 + 1,82x_1 + 7,82x_2 - 0,58x_3 - 1,09x_4 + 1,7x_5 + 0,75x_6$;
 $Y_{\text{ВШК}3-4} = -7,71 + 1,27x_1 + 6,45x_2 + 1,7x_3 + 0,47x_4 + 0,63x_5 - 3,16x_6$.

Коди використаних дискримінантних змінних подано в таблиці 2.

Таблиця 2

Коди використаних дискримінантних змінних

Код	Змінна
x_1	Оцінка стану дитини за шкалою Апгар на 1 хвилині життя (бали)
x_2	Стать (хлопчики — 1; дівчатка — 2)
x_3	Особливості перебігу вагітності: анемія (ні — 0; так — 1) патологія матки (ні — 0; так — 1) загроза переривання вагітності (ні — 0; так — 1)
x_4	
x_5	
x_6	Народження дитини із гідроцефалією від попередньої вагітності (так — 0; ні — 1)

Про значущість дискримінантних змінних у класифікації можна судити за стандартизованим коефіцієнтом для канонічного кореня, звідки можна ранжувати вибрані предиктори за спаданням у такому порядку: оцінка стану дитини за шкалою Апгар на 1 хвилині життя (0,74), анемія у матері під час вагітності (0,62), стать новонародженого (0,48), народження дитини із гідроцефалією від попередньої вагітності (0,39), патологія матки (0,34), загроза переривання вагітності (0,31). Зокрема можна говорити, що важкий ступінь ВШК, в першу чергу, буде визначатися низькими значеннями оцінки стану дитини за шкалою Апгар на 1 хвилині життя, наявністю анемії, патологією матки.

Про ефективність прогнозування на основі класифікаційних функцій можна міркувати за результатами апостеріорної класифікації, тобто передбачається, що важкість ВШК невідома, і ми намагаємося її спрогнозувати на основі отриманих класифікаційних функцій. Проведений аналіз усієї вибірки (52 новонароджених) показав, що точність прогнозу (відсотки правильно передбачених випадків) становила 80 % (42 з 52).

Прогностичну цінність запропонованого методу можна оцінювати і за критеріями, що часто використовуються в медичній практиці:

— специфічність (відсоток правильно передбачених випадків середньої важкості ВШК 1—2) — 86,7 % (26 з 30);

— чутливість (відсоток правильно передбачених випадків з ВШК 3—4) — 70 % (14 з 20).

Аналізуючи отримані результати, варто зупинитися окремо на кожному чиннику. Так, на нашу думку, вихід на перше місце бальної оцінки стану дитини за шкалою

Апгар на 1 хвилині життя (0,74) пов'язаний з тим, що шкала Апгар дозволяє оцінити ступінь асфіксії новонародженого та гіпоксії плода, які, у свою чергу, посідають провідне місце у патогенезі розвитку крововиливу у недоношеного новонародженого. Серед факторів, які безпосередньо впливають на плід під час вагітності, на перше місце вийшла анемія у матері під час вагітності (0,62). На нашу думку, це може пояснюватися тим, що анемія вагітних є досить розповсюдженим патологічним станом, особливо беручи до уваги збереження активного стилю життя більшістю вагітних. Оскільки по суті анемія вагітних є окремим варіантом залізодефіцитної анемії, її розвиток призводить до зменшення концентрації гемоглобіну в еритроцитах, яке клінічно проявляється тканинною гіпоксією. Це, у свою чергу, будує патогенетичний фундамент для розвитку та прогресування хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода.

Стать новонародженого також суттєво впливала на можливість розвитку ВШК (0,48). Можливо, це можна пояснити загальним переважанням розповсюдженості патології ЦНС в перинатальному періоді у пацієнтів чоловічої статі.

Народження дитини із гідроцефалією від попередньої вагітності (0,39) також є чинником, що заслуговує на окрему увагу з боку лікаря акушера-гінеколога під час ведення вагітної та, на наш погляд, вказує на необхідність акцентування уваги на стані ЦНС одразу після народження дитини, не беручи до уваги наявність або відсутність неврологічного дефіциту у новонародженого.

Як продемонстрували результати дискримінантного аналізу, патологія матки (0,34) та загроза переривання вагітності (0,31) значним чином впливають на можливість розвитку крововиливу у недоношеного новонародженого. Цей вплив можна пояснити розвитком хронічної або гострої гіпоксії плода при даних станах у вагітної, що, у свою чергу, обумовлює початок розвитку патологічних процесів, результатом яких може стать розвиток інтракраніального крововиливу.

На нашу думку, в практичних умовах роботи лікаря-неонатолога пологового будинку отримані дані можуть бути використані для формування груп можливого ризику щодо розвитку ВШК серед недоношених новонароджених для проведення більш ретельного та орієнтованого обстеження дитини одразу після народження у пологовому будинку із обов'язковим використанням сучасних методів нейровізуалізаційної діагностики.

Результати проведеного дослідження дозволили дійти таких висновків:

— до чинників, які потенційно впливають на можливість розвитку ВШК у недоношених новонароджених, належать: інфекція, патологія плаценти з розвитком порушень плацентарного кровообігу, анемія вагітних та маловоддя;

— вивчення провідних чинників, які ускладнюють перебіг вагітності, дозволяє визначити групи ризику серед вагітних щодо розвитку інтракраніальних крововиливів та групи ризику недоношених новонароджених, які в першу чергу потребують ретельного клініко-інструментального обстеження з метою ранньої верифікації ВШК.

Список літератури

1. Бадалян, Л. О. Детская неврология: учебное пособие / Л. О. Бадалян. — М.: МЕДпресс, 1998. — 576 с.
2. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. — М.: Триада-Х, 2001. — 638 с.
3. Колюбакіна, Л. В. Оцінка чинників ризику виникнення внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених дітей / Л. В. Колюбакіна // Буковинський медичний вісник. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 40—42.
4. Лукинова, Г. П. Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у недоношенных. Факторы, предрасполагающие к их возникновению, диагностика и прогноз / Г. П. Лукинова // Актуальные вопросы неотложной медицины. — 1999. — Ч. 2. — С. 123.
5. Неонатологія: навч. посібник / [П. С. Мощич, О. Г. Суліма, Ю. І. Антипків та ін.]; за ред. П. С. Мощича, О. Г. Суліми. — К.: Вища школа, 2004. — 407 с.
6. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 382 с.
7. Тимершин, А. Внутрочерепные кровоизлияния в период новорожденности / А. Тимершин, Р. Галимова, Ж. Харьковская // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М.: Изд-во Института нейрохирургии им. акад. Н. Бурденко АМН России, 2006. — С. 411—412.
8. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: пер. с англ. / [Дж.-О. Ким, Ч. У. Мьюллер, У. Р. Клекка и др.]; под. ред. И. С. Енюкова. — М.: Финансы и статистика, 1989. — 215 с.
9. Цхай, В. Б. Перинатальное акушерство: уч. пособие / В. Б. Цхай. — Ростов н/Д: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2007. — С. 53—67. (512 с.)
10. Чуйко, М. М. Частота внутрішньоутробного виникнення церебральних внутрішньошлуночкових крововиливів у плодів / М. М. Чуйко // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Т. 13, № 2. — С. 49—52.
11. Шабалов, Н. П. Неонатология: уч. пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов. — 4-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — Т. 1. — 608 с.
12. Шунько, Є. Є. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: фактори ризику, клінічний перебіг, діагностика / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська // Сучасні тенденції в неонатології: проблеми та перспективи: матеріали українсько-американського навч. семінару. — Львів, 2003. — С. 12—19.
13. Beverley, D. W. Intraventricular hemorrhage: timing of occurrence and relationship to perinatal events / D. W. Beverley, G. W. Chance, C. F. Coates // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1984. — Vol. 91, № 10. — P. 1007—1013.
14. Diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn / [N. Anderson, R. Allan, B. Darlow et al.] // Am. J. Roentgenol. — 1994. — Vol. 163, № 4. — P. 893—896.
15. Effect of medical and social risk factors on outcome of prematurity and very low birth weight / [C. H. Leonard, R. I. Clyman, R. E. Piecuch et al.] // J. Pediatr. — 1990. — Vol. 116, № 4. — P. 620—626.
16. Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infant / P. A. Ahmann, A. Lazzara, F. D. Dykes [et al.] // Ann. Neurol. — 1980. — Vol. 7, № 2. — P. 118—124.
17. Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants / [A. Leviton, T. Fenton, K. C. Kuban, M. Pagano] // J. Child. Neurol. — 1991. — Vol. 6, № 1. — P. 35—40.
18. Levene, M. I. Ultrasound of the infant brain / M. I. Levene, J. L. Williams, C. L. Fawer. — Philadelphia: I. B. Lippincott Co., 1985. — 148 p.
19. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies / [K. C. Kuban, A. Leviton, M. Pagano et al.] // J. Child. Neurol. — 1992. — Vol. 7, № 1. — P. 70—76.

20. Meidell, R. Perinatal factors associated with early-onset intracranial hemorrhage in premature infants. A prospective study / R. Meidell, P. Marinelli, G. Pettett // Am. J. Dis. Child. — 1985. — Vol. 139, № 2. — P. 160—163.

21. Pagano, M. Early and late germinal matrix hemorrhage may have different antecedents / M. Pagano, A. Leviton, K. Kuban // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1990. — Vol. 37, № 1. — P. 47—54.

22. Positron emission tomography in the newborn / [J. J. Volpe, P. Herscovitch, J. M. Perlman et al.] // Pediatrics. — 1983. — Vol. 72, № 5. — P. 589—601.

23. Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: long-term follow-up and shunt-related complications / [A. Reinprecht, W. Dietrich, A. Berger et al.] // Childs Nerv. Syst. — 2001. — Vol. 17, № 11. — P. 663—669.

Надійшла до редакції 19.10.2010 р.

Н. І. Завгородня

*Харьковский национальный медицинский университет
(г. Харьков)*

**Анализ ведущих факторов развития
внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных
новорожденных**

В статье представлены результаты анализа факторов развития внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. В ходе исследования выявлено наличие ряда факторов, которые влияют на возможность развития кровоизлияний у недоношенных новорожденных. К ним относятся: инфекция, патология плаценты с развитием нарушенной плацентарного кровообращения, анемия беременных и маловодие. Полученные в ходе исследования данные могут быть использованы для формирования групп возможного риска по развитию внутрижелудочковых кровоизлияний среди недоношенных новорожденных для проведения более тщательного и ориентированного обследования ребенка сразу после рождения в родильном доме с обязательным использованием современных методов нейровизуализационной диагностики.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния, недоношенные новорожденные, факторы развития

N. I. Zavgorodnia

Kharkiv National Medical University (Kharkiv)

**Analysis of factors leading intraventricular hemorrhage
in preterm infants**

The article presents an analysis of factors of the development of intraventricular haemorrhages in preterm infants. Our investigation demonstrated a number of factors that affect the ability of the development of haemorrhages in preterm infants. They are: infection, placental pathology with the development of disorders of placental blood circulation, anaemia during pregnancy and hypamion. Obtained data can be used to form groups of possible risk for intraventricular haemorrhages among preterm newborns for a focused examination of the child immediately after birth in a maternity home with a mandatory using of modern neuroimaging methods.

Key words: intraventricular hemorrhages, prematurely newborns, factors of development