

**Казанский (Приволжский) федеральный университет**  
**Институт фундаментальной медицины и биологии**  
**Кафедра морфологии и общей патологии**

**Острая и хроническая почечная  
недостаточность  
(ОПП, ХБП)**

**Лектор: доцент кафедры морфологии  
и общей патологии, к.м.н. Хакимова Д.М.**

**Казань - 2020 г.**

## ***Острая почечная недостаточность (ОПН)***

- синдром который возникает вследствие острого снижения клубочковой фильтрации и проявляется острыми расстройствами регулируемых почками параметров гомеостаза:*
- задержка выведения из организма продуктов азотистого обмена;*
- нарушение водного, электролитного, осмотического и кислотно-щелочного баланса.*

**Острое почечное повреждение (ОПП)** – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных изменений почечной функции до ее полной утраты.

ОПП весьма часто развивается у больных в критическом состоянии и, будучи в таких случаях независимым фактором риска смерти, ассоциируется с высокой летальностью.

*Важность изучения ОПП определяется:*

- значительной опасностью синдрома;
- высокой частотой и разнообразием причин развития;
- реальной возможностью частичного или полного восстановления почечной функции больного с сохранением работоспособности и качества жизни при своевременной диагностике и грамотном лечении.

Впервые термин «Острое повреждение почек» был предложен в 2002 г. (почечная ишурия, острая болезнь Брайта, военный нефрит, острый канальцевый некроз, острая почечная недостаточность - ОПН)

В 2004 г. разработали критерии острого почечного повреждения ОПП (RIFLE) , в которой предусмотрены три уровня почечного повреждения:

R (Risk) риск почечной дисфункции,

I (Injury) повреждение почек,

F (Failure) недостаточность почечной функции,

два варианта клинических исходов L (Loss) утрата почечной функции и E (End-stage renal disease) – терминальная почечная недостаточность.

## Классификация ОПП – шкала RIFLE (2004)

| Класс                                | СКФ - критерии   | Критерии диуреза                       |
|--------------------------------------|--|--|
| Risk (риск)                          | Увеличение креатинина плазмы в 1,5 раза или снижение СКФ > 25% | < 0,5 мл/кг/ч x 6 ч                    |
| Injury (повреждение)                 | Увеличение креатинина плазмы в 2 раза или снижение СКФ > 50%   | < 0,5 мл/кг/ч x 12 ч                   |
| Failure (недостаточность)            | Увеличение креатинина плазмы в 3 раза или снижение СКФ > 75%   | < 0,3 мл/кг/ч x 24 ч или анурия x 12 ч |
| Loss (утрата функции почек)          | Стойкая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель           |  |
| ESKD (конечная стадия болезни почек) | Терминальная почечная недостаточность > 3 мес.                 |  |

В 2012 году Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO) было предложено оценивать тяжесть ОПП следующей классификацией:

| <i>Стадия</i> | <i>Scr</i>   | <i>Объем выделяемой мочи</i>  |
|---------------|--|---|
| <i>1</i>      | <i>В 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на <math>\geq 0,3</math> мг/дл (<math>\geq 26,5</math> мкмоль/л)</i>  | <i>&lt;0,5 мл/кг/час за 6-12 часов</i>  |
| <i>2</i>      | <i>в 2,0-2,9 раза выше исходного</i>   | <i>&lt;0,5 мл/кг/час за <math>\geq 12</math> часов</i>  |
| <i>3</i>      | <i>в 3,0 раза выше исходного или повышение до <math>\geq 4,0</math> мг/дл (<math>\geq 353,6</math> мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или<br/><br/><i>у больных &lt; 18 лет, снижение рСКФ до &lt;35 мл/мин на <math>1,73 \text{ м}^2</math></i></i> | <i>&lt;0,3 мл/кг/час за <math>\geq 24</math> часа или анурия в течение <math>\geq 12</math> часов</i> |

*По основному патогенетическому механизму выделяют три категории острого почечного повреждения:*

- **преренальное** (частота 55–60 %),
- **ренальное** (частота 35–40 %)
- **постренальное** (частота < 5).

## **Причины преренальной ОПП:**

- *избыточная потеря внеклеточной жидкости (снижение внутрисосудистого объема);*
- *перераспределение объемов жидкостей организма (потеря в «третье пространство»);*
- *снижение сердечного выброса (поражения клапанов сердца, ОИМ, ХСН);*
- *периферическая вазодилатация (сепсис, анафилактический шок);*
- *спазм сосудов почек (ингибирование синтеза простагландинов);*
- *дилатация эфферентных артериол (на фоне приема иАПФ)*

## ***Причины ренального ОПП:***

- Окклюзия сосудов почек
- Гломерулонефрит
- Острый тубулонефроз
- Острый тубулоинтерстициальный нефрит

### Окклюзия сосудов почек:

- Двусторонний тромбоз или эмболия почечных артерий
- Двусторонний тромбоз почечных вен
- Тромбоз малых сосудов почек

### Гломерулонефриты:

- БПГН,
- ОГН,
- Вторичный ГН

## Острый тубулонекрот (ишемический, токсический)

### Ишемический тубулонекрот:

- Нарушения гемодинамики, вызывающие развитие преренального ОПП
- Реперфузионное повреждение трансплантированной почки

### Токсический тубулонекрот:

- Лекарственные средства
- Токсические органические вещества, соли тяжелых металлов, китайские травы
- Эндогенные нефротоксины (миоглобин, гемоглобин)

## Острый тубулоинтерстициальный нефрит

- на фоне приема лекарственных средств (АБП, НПВС, сульфаниламиды, аллопуринол, нитрофурантоины)
- инфекционных заболеваний (ГЛПС, сальмонеллез, лептоспироз, бруцеллез и др.)
- нарушения иммунного характера (СКВ, острое отторжение трансплантированной почки)
- гемобластозы (миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания)

## ***Причины пострениального ОПП:***

- врожденные аномалии развития мочевыводящих путей*
- обструктивные нефропатии вследствие МКБ*
- новообразования (простаты, матки, толстого кишечника)*
- гинекологические нарушения, затрудняющие пассаж мочи*
- острая уратная нефропатия*

# Патогенез острого почечного повреждения

## *Преренальное ОПП*

Снижение перфузии почек (↓ ОЦК)



Снижение эффективного  
почечного кровотока



Активация симпатической  
и РААС



Снижение КФ



Усиление реабсорбции Na и воды

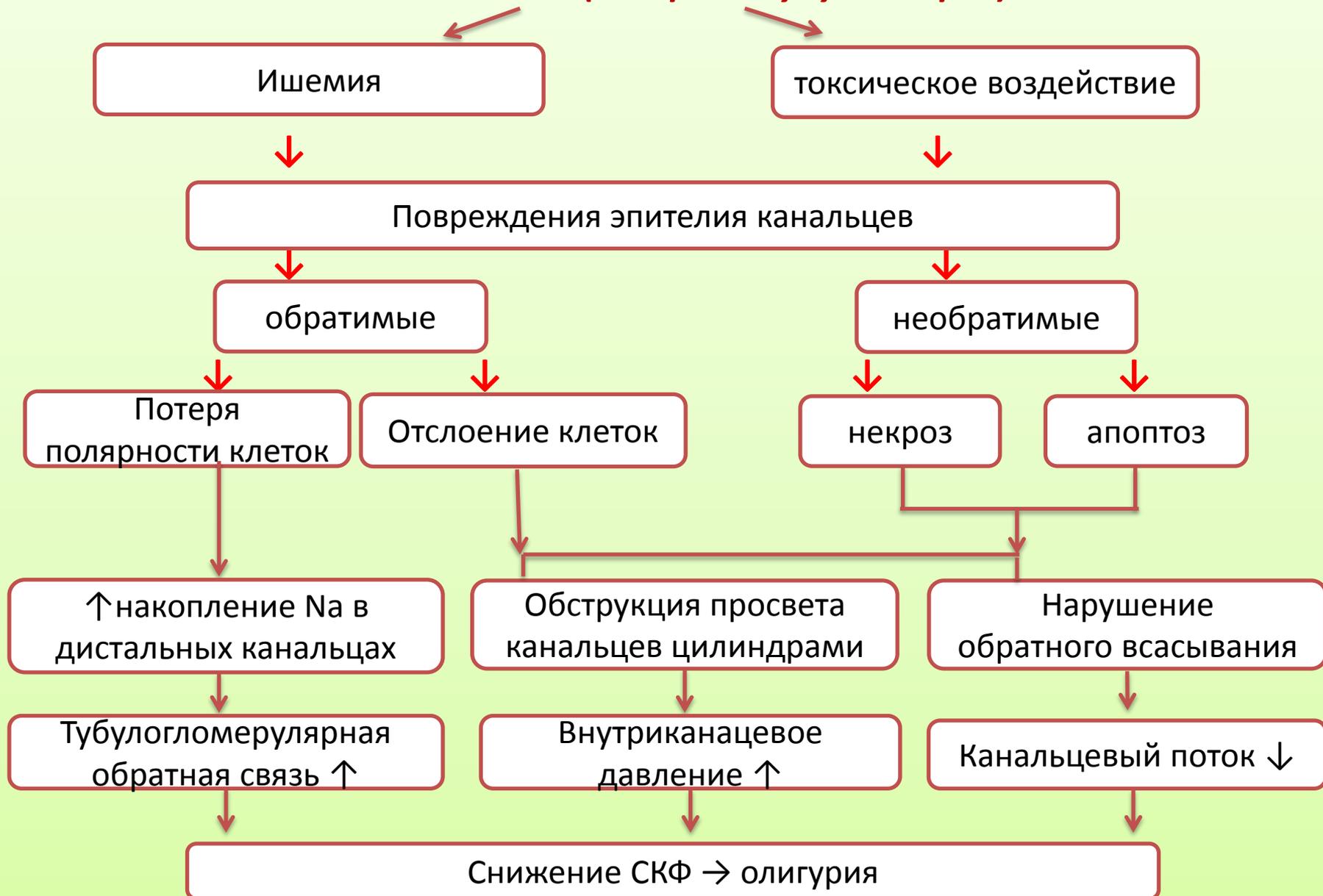


Олигурия (диурез менее 400 мл/мин)



# Патогенез острого почечного повреждения

## Ренальное ОПП (Острый тубулонекроз)



# Патогенез острого почечного повреждения

## *Постренальное ОПП*

Обтурация канальцев и мочевыводящих путей



Повышение давления в мочевыводящих путях  
и канальцевой системе почек



Снижение КФ

## **Нарушение функции почек при ОПП**

### **Преренальное ОПП**

- Характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации, уменьшением объема первичной мочи.
- Происходит недостаточное очищение крови от азотистых метаболитов.
- Снижение перфузии почек, сопровождается повышением активности РААС и усиленной продукцией альдостерона → увеличение реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона.
- Увеличение реабсорбции воды под действием АДГ, продукция которого стимулируется импульсами, поступающими в гипоталамус.
- Функция канальцев не нарушена.
- Концентрационная способность почек сохранена.

### *Диагностика преренального ОПП:*

- в мочевом осадке выявляются гиалиновые и зернистые цилиндры;*
- уровень Na в моче  $< 10$  ммоль/л;*
- высокая осмолярность мочи  $> 500$  мосм/л;*
- относительная плотность мочи  $> 1,018$ .*

## **Ренальное ОПП**

*независимо от этиологии характеризуется наличием четырех периодов:*

- 1) начального действия этиологического фактора;*
- 2) олигурии, иногда анурии;*
- 3) восстановления диуреза;*
- 4) выздоровления (при благоприятном исходе).*

### **Начальный период**

*имеет длительность от нескольких часов до 1-3 суток, проявляется симптомами основного заболевания; признаки нарушения функции почек еще отсутствуют.*

## **Период олигурии**

*(длительность от 5 суток до 2-3 недель) характеризуется объемом суточного диуреза менее 400 мл; олигурия может смениться анурией (диурез менее 200 мл/сутки).*

*У 10-30% больных с острым канальцевым некрозом олигурия отсутствует (диурез более 500 мл/сутки).*

**Механизме развития олигоанурии:**

- 1) снижение скорости клубочковой фильтрации,*
- 2) нарушение проходимости (блокада) канальцев.*

## **Период восстановления диуреза**

*(продолжительность 5-10 дней) характеризуется увеличением объема выделяемой мочи, что объясняется:*

- 1) прекращением вазоконстрикции и восстановлением проходимости сосудов, вследствие этого нормализуется клубочковая фильтрация;*
- 2) восстановлением проходимости канальцев, происходит регенерация канальцевого эпителия;*
- 3) уменьшением отека интерстиция, что обуславливает снижение внутрипочечного давления, в том числе в капсуле клубочков.*

## **Период выздоровления**

занимает от 6 до 12 месяцев. Он характеризуется постепенной нормализацией объема диуреза, функций канальцевого эпителия, величины клиренса инулина и эндогенного креатинина.

## **Диагностика ренального ОПП:**

- относительная плотность мочи 1,010-1,012;
- высокий уровень Na в моче > более 40 ммоль/л;
- низкая осмолярность мочи < 350 мосм/л.

## **Постренальное ОПП**

в случае полной непроходимости мочевыводящих путей, характеризуется анурией.

## **Функционально-метаболические расстройства при ОПП**

*В период олигоанурии:*

- возникают **гиперазотемия**,
- водно-электролитные расстройства (гиперкалиемии, гипермагниемии, гиперфосфатемии),
- метаболический ацидоз.

*В период восстановления диуреза (полиурии):*

- может развиться состояние обезвоживания (дегидратации),
- происходит повышенная потеря с мочой натрия и калия.

# Исходы ОПП

| Исход                                 | Характеристика  |
|---------------------------------------|---|
| Полное выздоровление                  | Нормализация функции почек, исчезновение маркеров повреждения почек   |
| Выздоровление с дефектом              | а) персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ >90 мл/мин)<br>б) умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (СКФ <89>15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения |
| Терминальная почечная недостаточность | СКФ < 15 мл/мин, постоянная заместительная терапия  |

**Хроническая почечная недостаточность (ХПН)** – симптомокомплекс, характеризующийся постоянным и постепенным ухудшением клубочковых и канальцевых функций, при котором почки не поддерживают нормальный состав внутренней среды.

**ХПН** – конечная фаза любого прогрессирующего поражения почек.

Потеря 60-70% массы действующих нефронов начинает сопровождаться клиническими симптомами ХПН.

**Хроническая болезнь почек (ХБП)** –

наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение 3 и более месяцев.

## **Критерии диагностики ХБП:**

1) наличие любых маркеров повреждения почек:

а) клинико-лабораторных, подтвержденных при повторных исследованиях и сохраняющихся в течение не менее 3 месяцев;

б) необратимых структурных изменений почки, выявленных при лучевом исследовании или морфологическом исследовании почечного биоптата;

2) снижение скорости клубочковой фильтрации до уровня

$< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , сохраняющееся в течение трех и более месяцев.

## Классификация ХБП (K/DOQI, 2006)

| Стадия | Характеристика                                    | СКФ мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> |
|--------|---|--------------------------------|
| 1      | Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ | 90 и более                     |
| 2      | Повреждение почек с лёгким снижением СКФ          | 60 – 89                        |
| 3      | Умеренное снижение СКФ                            | 30 – 59                        |
| 4      | Выраженное снижение СКФ                           | 15 – 29                        |
| 5      | Почечная недостаточность                          | менее 15                       |

## ***Лабораторные маркеры повреждения почек***

*Изменения в анализах мочи:*

- протеинурия;*
- альбуминурия;*
- изменения мочевого осадка (гематурия, лейкоцитурия);*
- признаки поражения почечных канальцев.*

*Изменения в анализах крови:*

- сывороточный креатинин;*
- сывороточная мочевины;*
- нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.*

## **Протеинурия**

- это увеличение содержания белка в моче.

В норме выделение белка с мочой у взрослых не превышает 150 мг/сут, а у детей до 10 лет – 100мг/сут.

По степени тяжести выделяют:

- легкой степени тяжести (< 1 г/сут)
- средней степени тяжести (1-3 г/сут)
- тяжелой степени (более 3 г/сут).

## **Количество белка в моче зависит от нескольких факторов:**

- содержания в крови,
- молекулярного веса и размера,
- проницаемости БМК для данной белковой фракции,
- структурной целостности и функционального состояния клубочкового фильтра,
- состояния канальцевого эпителия и его способности реабсорбировать данный белок.

### Физиологическая (преходящая или функциональная) протеинурия

может появиться у практически здоровых людей.

Данный вид протеинурии не требует лечения.

### Ортостатическая протеинурия

Наблюдается у детей и подростков, характеризуется выявлением белка в моче при длительном стоянии и ходьбе с быстрым исчезновением в горизонтальном положении.

Характерно: протеинурия изолированная не более 1 г/сут, клубочковая, неселективная.

Генез связывают с нарушением почечной гемодинамики.

Для подтверждения проводят ортостатическую пробу.

### Лихорадочная протеинурия

Наблюдается при острых лихорадочных состояниях, чаще у стариков и детей. Имеет преимущественно гломерулярный характер.

### Маршевая протеинурия (протеинурия напряжения)

Появляется в первой порции мочи, взятой после тяжелой физической нагрузки.

### Алиментарная протеинурия

Появляется после употребления обильной белковой пищи.

У новорожденных в первые недели жизни наблюдается физиологическая протеинурия.

## Патологическая протеинурия

бывает почечного и внепочечного происхождения.

Почечная протеинурия м.б.:

- гломерулярной (клубочковой);
- тубулярной (канальцевой);
- смешанной.

- В зависимости от содержания определенных белков в моче выделяют селективную и неселективную протеинурию.

- Селективной называют протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой, в основном альбумином.

- Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и высокомолекулярных белков ( $\alpha$ 2-макроглобулины,  $\beta$ -липопротеиды,  $\gamma$ -глобулины).

- Кроме плазменных белков в моче можно определить белки почечного происхождения - мукопротеин Тамма-Хорсфалла, секретируемый эпителием канальцев.

- Клубочковая (гломерулярная) протеинурия

связана с повышенной фильтрацией плазменных белков через клубочковые капилляры.

Зависит от:

- структурного и функционального состояния стенки клубочковых капилляров;
- свойств белковых молекул;
- давления и скорости кровотока.

Клубочковая протеинурия наблюдается при остром и хроническом гломерулонефрите, амилоидозе почек, диабетическом гломерулосклерозе, тромбозе почечных вен, гипертонической болезни, атеросклеротическом нефросклерозе.

- Канальцевая протеинурия

Связана с неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки профильтрованные в нормальных клубочках.

Канальцевая протеинурия редко превышает 2 г/сут, характерно преобладание  $\beta_2$ -микроглобулина над альбумином, отсутствие высокомолекулярных белков.

Канальцевая протеинурия наблюдается при поражении почечных канальцев и интерстиция (интерстициальный нефрит, пиелонефрит, острый канальцевый некроз, хроническое отторжение трансплантата, врожденные тубулопатии).

Белки с малым молекулярным весом -  **$\beta_2$ -микроглобулин** (11800 Да) свободно проникают через клубочковый фильтр.

Повышенное содержание ( $>0,4$  мкг/л) в моче отражает:

- повышенную продукцию при воспалении, инфекциях, гематологических (В-клеточная лимфома, множественная миелома) и других злокачественных заболеваниях;
- нарушенную работу клеток почечного канальцевого эпителия, в первую очередь, повреждение и дисфункцию проксимальных канальцев.

**Альбумин** – наиболее распространенный протеин плазмы крови, образующийся в печени.

Имеет отрицательный заряд, большую молекулярную массу – 65000 Да, что объясняет достаточно низкий коэффициент гломерулярной проницаемости.

В настоящее время нормой считают уровень альбуминурии до **10 мг/сут.** Уровень альбуминурии **10-29 мг/сут** считается повышенным.

- **Глобулины** – высокомолекулярные белки, не проникают через БМК.

Их появление в моче свидетельствует о грубом повреждении БМК, например, при гломерулонефрите, амилоидной нефропатии.

- Внепочечная протеинурия

Протеинурия переполнения развивается при повышенном образовании плазменных низкомолекулярных белков (легких цепей иммуноглобулинов), которые фильтруются нормальными клубочками в количестве, превышающем способность канальцев к реабсорбции. Таков механизм протеинурии при миеломной болезни (протеинурия Бенс-Джонса).

Пострениальная протеинурия развивается при выраженной лейкоцитурии и гематурии вследствие распада форменных элементов при длительном стоянии мочи.

Ложная протеинурия м.б. при наличии в моче йодистых контрастных веществ, большого количества пенициллина или цефалоспорины.

- Гематурия – это наличие эритроцитов в моче.
- Гематурия при нефропатиях часто сочетается с протеинурией, цилиндрурией, лейкоцитурией.

### Патогенез гематурии

- большое значение имеет вовлечение мезангия, поражение интерстициальной ткани и эпителия канальцев.

Гематурия м.б. вызвана воспалением почечных артериол, почечной внутрисосудистой коагуляцией, инфарктом почки.

**макрогематурия** ( изменён цвет мочи)

**микрогематурия** ( цвет мочи не изменён, а эритроциты обнаруживаются только при микроскопии)

В мочевом осадке эритроциты могут быть **неизменённые и изменённые** (дисморфные).

**Неизменённые** эритроциты характерны для поражения мочевыводящих путей, а также гипокоагуляционных состояниях (при тромбоцитопении, коагулопатии, передозировке антикоагулянтов).

Появление в моче **дисморфных эритроцитов** имеет большое **диагностическое значение**, т.к. они чаще всего имеют почечное происхождение.

Наличие измененных эритроцитов характерно для **воспалительных процессов** в паренхиме почек (гломерулонефрита, интерстициального нефрита).

Измененные эритроциты образуются в моче с низкой относительной плотностью, с кислой реакцией или при длительном их пребывании в моче.

Повышенное количество лейкоцитов в моче (**лейкоцитурия**) - симптом воспаления почек и нижних отделов мочевого тракта.

**Лейкоцитурия** с преобладанием **нейтрофилов** свидетельствует об инфекционном воспалении. Количество лимфоцитов небольшое (2-4%).

**Лейкоцитурия** с повышенным содержанием **лимфоцитов**( $\geq 20\%$ ) чаще всего признак иммунного характера воспаления.

#### **Причины лимфоцитурии:**

- хронический гломерулонефрит
- вторичный гломерулонефрит (люпус-нефрит)
- острый ТИН
- отторжение трансплантата

**Цилиндры** – это слепки дистальных канальцев, состоящие из белка, клеточных элементов.

Для образования белковых цилиндров необходимо:

- наличие в канальцах белка;
- кислой среды (рН 4,5-5,3);
- наличие эпителиальной дисфункции канальцев;
- нарушение кровоснабжения стенки канальцев.

- **Гиалиновые цилиндры** состоят из белка Тамма-Хорсфолла, в норме обнаруживаются у здоровых лиц (**не более 20 в 1 мл мочи**).
- **Зернистые цилиндры** образуются в результате разрушения клеток канальцевого эпителия.
- **Восковидные цилиндры** состоят преимущественно из белков плазменного происхождения.
- **Эритроцитарные цилиндры** образуются при наслоении на гиалиновые цилиндры эритроцитов.
- **Лейкоцитарные цилиндры (лейкоцитурия почечного происхождения)** состоят обычно из лейкоцитов и белкового матрикса.

**Эпителий.** В норме обнаруживаются единичные в поле зрения клетки плоского и переходного эпителия.

В осадке мочи можно обнаружить:

**почечный эпителий** - выстилающий проксимальные, дистальные отделы нефронов, соединяющие их петли Генле и собирательные трубки,

**переходный эпителий** - выстилающий почечные лоханки, мочеточники, мочевой пузырь, частично уретру и крупные простатические ходы.

**Многослойный плоский неороговевающий** эпителий смывается из дистального отдела мочеиспускательного канала, а **многослойный плоский ороговевающий** – с наружных половых органов.

### **Признаки повреждения почечных канальцев:**

- стойкая **депрессия относительной плотности** мочи в ОАМ и в пробе Зимницкого (в норме в пробе Зимницкого соотношение дневного и ночного диуреза должно составлять 2/1-3/1; удельный вес должен колебаться в широких пределах – 1,004-1,024);
- **глюкозурия** при нормальном уровне сахара в крови;
- **канальцевая протеинурия** (уровень  $\beta_2$  –микроглобулина).

## **Изменения в анализах крови:**

**Мочевина** сыворотки крови ( $N=2,5-8,3$  ммоль/л)- конечный продукт азотистого метаболизма.

*Повышение уровня мочевины в крови*

- *употребление в пищу чрезмерного количества белка;*
- *обезвоживание организма;*
- *чрезмерный катаболизм белка;*
- *нарушение выведения мочевины, связанное с заболеваниями почек и мочевыводящих путей.*

***Креатинин крови*** – конечный продукт белкового обмена, источником которого является креатин мышц. Основной путь выделения креатинина клубочковая фильтрация и незначительная часть выделяется за счет секреции проксимальными канальцами.

**Норма креатинина в крови:**

**Женщины: 53—97 мкмоль/л;**

**Мужчины: 80—115 мкмоль/л.**

## ***Особенности функционирования почек при ХБП.***

**Изменения объема и относительной плотности выделяющейся мочи.**

В стадию **полиурии**

- объем суточной мочи возрастает до 2-4 л,
- увеличение объема ночного диуреза (**никтурия**),
- низкая относительная плотность мочи (1,010-1,014).

В стадию **олигурии**

- клубочковая фильтрация уменьшается до 10 мл/мин,
- объем суточной мочи становится менее 500 мл,
- развивается уремия.

## **Функционально-метаболические расстройства при ХБП**

сопровожаются **гиперазотемией, ацидозом,** нарушениями электролитного, водного и других видов обмена.

Задержка в организме мочевой кислоты сопровождается отложением уратов в тканях, развитием подагры.

Развитие гипокальциемии связано с нарушением образования в проксимальных канальцах витамина D<sub>3</sub>, при недостатке которого снижается всасывание кальция в кишечнике.

Гиперкалиемия развивается у больных ХПН только на поздней стадии болезни, когда клубочковая фильтрация становится ниже 15 мл/мин, а диурез - менее 600 мл/сутки.

Стойкая задержка воды в организме происходит на стадии олигурии. Это ведет к **гипергидратации**, которая в сочетании с гипернатриемией способствует развитию **отеков** и **артериальной гипертензии**.

Развивается **метаболический ацидоз**, чему способствует потеря бикарбонатов с мочой вследствие понижения их реабсорбции в канальцах оставшихся немногочисленных нефронов.

## **Уремия**

*- клинический синдром прогрессирующей почечной недостаточности, характеризующийся разнообразными нарушениями метаболизма и функций многих органов.*

### **Клинические проявления уремии**

Наиболее ранними являются неспецифические общие симптомы

- слабость,

- быстрая утомляемость,

- бессонница.

Далее появляются симптомы нарушения функций и структуры различных органов:

- органов пищеварения (анорексия, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, колит, гастродуоденит, гепатит, изъязвления слизистой, что в значительной степени связано с экскрецией через нее азотистых шлаков);

- сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, аритмия, перикардит, остановка сердца);
- органов дыхания (одышка, кашель, отек легких, дыхание Куссмауля);
- системы крови (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопатия);

- системы гемостаза (кровоизлияния в кожу, маточные, из слизистой пищеварительного тракта, носовые кровотечения);
- центральной и периферической нервной системы (головная боль, ослабление памяти, спутанное сознание, психическая депрессия, кома, судороги, тремор, мышечные подергивания, зуд, полиневриты);

- иммунной системы (угнетение гуморального и клеточного иммунитета, понижение устойчивости к инфекции);
- кожи - обнаруживается желтоватая окраска, расчесы, петехиальная сыпь;
- остеопороз, остеомалация.