



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Неалкогольная жировая болезнь печени

И.А. Комиссаренко

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени, обусловленная увеличением числа больных с повышенной массой тела и ожирением, требует от врача знаний патогенеза, эпидемиологии, алгоритмов диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. Современная концепция профилактики и лечения заболеваний печени предполагает использование препаратов, содержащих комплекс натуральных компонентов. Одним из таких препаратов, продемонстрировавших высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость, является Орниксил.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, орнитин, Орниксил

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации, смерти, и частой причиной хронических заболеваний печени в Европе и США (от 14 до 28%). В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG_L_01903, которое позволило получить информацию об эпидемиологии заболевания в России. Из 30 417 обследованных пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст – 47,8 года) НАЖБП выявлена у 27% больных (у 80,3% – стеатоз печени, у 16,8% –

стеатогепатит, у 2,9% – цирроз печени). Согласно результатам исследования, наиболее распространенными факторами риска НАЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. Установлена высокая корреляция НАЖБП с компонентами метаболического синдрома – артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена, превышающая значения в популяции более чем в 1,75–2 раза [1, 2]. С 2007 по 2015 г. выявляемость НАЖБП у амбулаторных российских пациентов увеличилась до 37,3% [3].

Патогенез

При НАЖБП жировая ткань находится в условиях персистирующего воспаления, сопровождающегося повышенным синтезом провоспали-

тельных цитокинов. Определенную роль играет фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), который снижает секрецию адипонектина, адипокина, обладающего противовоспалительными свойствами. У пациентов с НАЖБП повышен риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [4]. Таким образом, НАЖБП можно считать дополнительным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Инсулинорезистентность (ИР), окислительный стресс и воспалительный процесс считаются ключевыми механизмами в патогенезе НАЖБП. Для описания последнего предложена теория «множественных ударов» (multi-hit). ИР приводит к чрезмерному поглощению гепатоцитами высвобождающихся свободных жирных кислот и формированию стеатоза – «первый удар». На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий между клетками иммунной системы, макрофагами, гепатоцитами происходит трансформация стеатоза сначала в стеатогепатит, затем в неалкогольный цирроз печени – «множественный второй удар» [6].

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) считается самостоятельной нозологической единицей. Для него характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени. Эти изменения подобны таковым при алкогольном гепатите.



Однако пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени.

Сочетание двух основных гистологических критериев (признаки жировой и баллонной дистрофии с лобулярным гепатитом) и отсутствие алкоголизма позволили обозначать такие случаи как неалкогольный гепатит. Термин «неалкогольный» подчеркивает обособленность данной нозологической единицы от алкогольной болезни [6].

Причины и механизмы возникновения стеатогепатита до конца не изучены. Высказывается предположение о роли комбинированного воздействия окислительного стресса, повреждения клеток и воспаления. Кроме того, значение имеет полиморфизм генов, регулирующих иммунные процессы [7].

Клинические проявления и диагностика

Поскольку НАЖБП свойственно бессимптомное течение, врач может случайно выявить синдром цитолиза при биохимическом исследовании. У пациента, как правило, жалобы отсутствуют совсем либо они неспецифичны – астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость) и дискомфорт в правом подреберье. Кожный зуд и диспепсический синдром наряду с желтухой и портальной гипертензией свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАЖБП [8].

При объективном осмотре больных НАЖБП обращают на себя внимание гепатомегалия (50–75% случаев) и спленомегалия (25%).

Биохимическая картина НАЖБП характеризуется умеренно выраженным цитолитическим синдромом – повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в достаточно широком диапазоне (не более чем в четыре-пять раз). У ряда пациентов возрастает активность маркеров холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (обычно не выше двух-трех норм). Уровень билирубина у больных НАСГ чаще в пределах нормальных значений, белково-синтетическая функция

печени сохранена, уровень альбумина и протромбина снижается только при развитии цирроза печени и печеночной недостаточности. Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Оценить наличие и выраженность ИР помогает индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (НОмеостазис Model Assessment of Insulin Resistance): $НОМА-IR = I0 \times G0 / 22,5$, где I0 – уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл), G0 – уровень глюкозы натощак (ммоль/л). О наличии ИР свидетельствует значение $НОМА-IR \geq 2,7$.

Оценивать течение НАЖБП можно на основании данных гистологического исследования печени. Однако когда выполнение биопсии не представляется возможным, следует воспользоваться предикторами, позволяющими предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза. Эти предикторы были установлены при статистической обработке результатов большого количества наблюдений [8]. К ним относятся:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- индекс массы тела более 28 кг/м²;
- увеличение активности АЛТ в два раза и более;
- уровень триглицеридов свыше 1,7 ммоль/л;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет 2-го типа;
- НОМА-IR свыше 5.

Выявление более двух критериев говорит о высоком риске фиброза печени.

Лечение

В настоящее время как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита не существует стандартного метода лечения НАЖБП, который был бы основан на доказательной базе. Поэтому главная цель терапии – улучшение биохимических показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедление и блокирование фиброгенеза.

Лекарственные средства, используемые в лечении пациентов с НАЖБП, должны быть макси-

мально безопасны с точки зрения гепатотоксичности. Желательно, чтобы они оказывали положительное влияние на клинико-лабораторные показатели и морфологические изменения в печени.

Терапевтические подходы к НАСГ предусматривают воздействие на этиологические, патогенетические факторы, фоновые заболевания. Необходимо избегать приема алкоголя и других гепатотоксинов.

Учитывая патогенез заболевания, можно выделить основные направления терапии:

1) коррекция метаболических нарушений:

- ✓ снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
- ✓ повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы и др.);
- ✓ снижение уровня триглицеридов (фибраты, статины);
- ✓ снижение концентрации ФНО-альфа (пентоксифиллин);
- ✓ гипотензивная терапия (антагонисты рецепторов ангиотензина II);

2) уменьшение окислительного стресса (антиоксиданты и гепатопротекторы (витамин Е, силибинин, бетаин, N-ацетилцистеин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), альфа-липоевая кислота);

3) восстановление микробиоценоза кишечника (эубиотики, пробиотики, пребиотики).

При развитии НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета лечебная программа включает постепенное снижение массы тела, контроль метаболизма и физические упражнения. Суточная калорийность подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, возраста, пола, уровня физической нагрузки с использованием специальных формул. Постепенное снижение массы тела уменьшает выраженность стеатоза. Этому способствует модификация стиля жизни – изменение рациона, увеличение ежедневной физической активности.

При неэффективности данных методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела (орлистат, сибутрамин).

часть данных



Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она помогает снизить массу тела и чувствительность к инсулину (увеличивается поступление свободных жирных кислот в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым уменьшается ИР). Как правило, степень снижения ИР коррелирует с интенсивностью физических упражнений. Их рекомендуется проводить не менее трех-четырёх раз в неделю, продолжительность – 30–40 минут.

Лабораторные и гистологические нарушения, а также размеры печени при постепенном снижении массы тела могут уменьшаться. Однако улучшение возможно даже на фоне сохраняющегося ожирения. Было замечено, что быстрое снижение массы тела сопровождается прогрессированием НАСГ. К тому же отдаленное положительное влияние снижения массы тела оценить трудно, поскольку для этого необходимо поддерживать сниженную массу тела, а больным НАСГ и ожирением это редко удается.

У пациентов с НАСГ и диабетом 2-го типа риск прогрессирования заболевания выше. С учетом роли ИР в патогенезе НАСГ в современной терапии НАЖБП на первый план выходят препараты, снижающие ИР и увеличивающие чувствительность к инсулину. Актуально использование бигуанидов и тиазолидиндионов, эффективность которых обусловлена уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, повышением чувствительности к инсулину.

Среди препаратов инсулиносенситайзеров меньше всего побочных эффектов вызывает препарат из группы бигуанидов метформин. При его применении отмечается регрессия стеатоза, а в ряде случаев и фиброза печени [7].

Результаты рандомизированного исследования эффективности низких доз метформина без диетических рекомендаций и в комплексе с диетой у пациентов с ожирением без диабета показали, что добавление метформина обеспечивает более выраженный эффект в нормализации метаболических параметров (уровня глюкозы натощак, НОМА-IR, адипо-

нектина сыворотки), индекса массы тела, окружности талии, снижении выраженности стеатоза [9].

В настоящее время разрабатываются новые препараты, повышающие чувствительность к инсулину и обладающие противовоспалительным и антифибротическим свойствами. В регуляции функции печени и поддержании метаболического гомеостаза решающую роль играют желчные кислоты, действие которых опосредовано ядерными рецепторами гормонов, в частности фарнезольным X-рецептором (FXR) и сопряженным с G-белком рецептором клеточной мембраны (TGR5). Активация FXR улучшает метаболизм глюкозы и периферическую чувствительность к инсулину, уменьшает липогенез и увеличивает бета-окисление жирных кислот, что защищает печень от фиброза и воспаления [6]. К таким препаратам относятся обетихоловая кислота (ОХК) (синтетическая желчная кислота, выступающая пикомолярным агонистом FXR) и GFT505 (инновационный препарат, повышающий чувствительность к инсулину, двойной агонист PPAR-альфа/дельта).

При использовании ОХК отмечается улучшение по всем показателям стеатогепатита, включая фиброз. Так, согласно полученным данным, у 35% пациентов, получивших ОХК (19% пациентов группы плацебо), снижалась выраженность фиброза (на одну стадию). Эти обнадеживающие данные должны быть подтверждены в более крупных исследованиях. Из нежелательных явлений наблюдались зуд и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Результаты клинических исследований с участием пациентов с абдоминальным типом ожирения и инсулинорезистентностью (с сахарным диабетом или без него) показали, что GFT505 повышает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, уменьшает дислипидемию, уровень воспалительных маркеров и улучшает функциональные показатели печени [6]. К новым препаратам также относятся инкретинимиметики – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R). Согласно данным экспериментальных исследова-

ний, в случае присоединения агонистов GLP-1R повышается утилизация жирных кислот в гепатоцитах путем бета-окисления и экспорта липидов, а также чувствительность печени к инсулину.

В лечении пациентов с НАЖБП используют препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, являющиеся основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывающие нормализующее действие на метаболизм липидов, белков. В небольших и непродолжительных исследованиях продемонстрировано, что прием альфа-токоферола ацетата (витамина E), сочетания лецитина, витамина C и низких доз витамина E, бета-каротина, селена, витаминов группы B несколько улучшает показатели функции печени.

В небольших пилотных исследованиях изучали эффективность пентоксифиллина, подавляющего высвобождение ФНО-альфа [10]. После нескольких месяцев лечения пентоксифиллином в дозе 400 мг три раза в день снижалась активность АЛТ. Однако поскольку гистологических исследований не проводилось, для подтверждения первоначальных результатов необходимы повторные испытания.

Гиполипидемические средства (статины, фибраты) применяются в комплексной терапии НАЖБП у пациентов с выраженными нарушениями липидного обмена. Эти препараты предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений, но во многих случаях не оказывают положительного влияния на биохимические и гистологические проявления НАСГ. В целом данные выполненных работ противоречивы и указывают на необходимость дальнейшего изучения использования этих препаратов при НАЖБП.

Если при изменении образа жизни адекватный контроль артериального давления не достигается, назначают гипотензивную терапию. При выборе гипотензивных препаратов необходимо учитывать патогенетические механизмы развития артериальной гипертензии и имеющиеся метаболические расстройства. Идеальный гипотензивный препарат должен обладать доказанным влиянием на



конечные сердечно-сосудистые точки, не имеют отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья артериальной гипертензии при ИР и обладать рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазо-) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз. В этом плане наиболее предпочтительны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы, селективные бета-блокаторы. Обсуждается возможность применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ в качестве средств, уменьшающих и предотвращающих развитие фиброза печени. Так, при лечении лозартаном выявлено значительное уменьшение воспаления, выраженности фиброза, стеатоза, активности печеночных трансаминаз [11]. Использование средств, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показано больным НАЖБП, артериальной гипертензией и сахарным диабетом [5].

Максимальной терапевтической эффективностью при НАСГ характеризуются препараты УДХК. УДХК является примером хенодезоксихолевой кислоты, образующейся под действием бактериальных ферментов, и представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью желчную кислоту. УДХК признана наименее агрессивной желчной кислотой – естественным компонентом желчи человека и содержится в количестве 1–5% от общего количества желчных кислот. Многочисленные экспериментальные, а также клинические исследования позволяют выделить многообразие свойств и эффектов УДХК. УДХК способна встраиваться в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что способствует ее стабильности и повышению устойчивости к повреждающим факторам. Именно этим объясняется гепатопротективный эффект УДХК. Антихолестатический эффект обусловлен:

✓ вытеснением пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата

рецепторами в подвздошной кишке из энтерогепатической циркуляции;

- ✓ стимуляцией в гепатоцитах экскреции, способствующей уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот;
- ✓ индукцией бикарбонатного холереза, усиливающей выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Положительное влияние УДХК на биохимические показатели цитолиза и холестаза при НАСГ описано во многих исследованиях, а многообразие ее эффектов определяет применение при широком спектре заболеваний печени.

Патогенетически оправдано назначение пребиотиков, влияющих на эндотоксемию и продукцию ФНО-альфа макрофагами печени. При вторичном НАСГ с доказанным синдромом избыточного бактериального роста назначается метронидазол короткими курсами (750 мг/сут семь – десять дней).

Современная концепция профилактики и лечения заболеваний печени предполагает использование препаратов, содержащих комплекс натуральных компонентов и не вызывающих серьезных побочных эффектов. Этим требованиям в полной мере отвечает комбинированный препарат растительного происхождения Орниксил. В его состав входят:

- экстракт расторопши пятнистой (*Silybi mariani fructuum extract*) – силимарин 70 мг со стандартизированным количеством флавоноида – силибинина, который оказывает гепатопротективное действие;
- экстракт артишока полевого (*extractum foliorum Cynarae scolymuli*) 200 мг, нормализующего секрецию желчи и моторику желчевыводящих путей;
- орнитин – заменимая аминокислота, принимающая активное участие в метаболизме аммиака и его превращении в мочевины, а также в метаболизме глутамина.

Силибинин обладает антиоксидантными свойствами, которые были продемонстрированы как *in vitro*, так и *in vivo*. Антиоксидантный эффект силимарина дополняется его противовоспалительным действием: он

способен предотвращать активацию ядерных факторов воспаления, в основном транскрипционного фактора NF-kappa B, регулирующего продукцию провоспалительных интерлейкинов 1 и 6 и контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

В ряде экспериментальных работ показана антифибротическая способность силимарина блокировать накопление коллагена и проколлагена, а также факторов, стимулирующих фиброгенез (например, трансформирующий фактор роста бета).

При алкогольных и неалкогольных поражениях печени силимарин применяют для коррекции функциональной активности гепатоцитов. На фоне применения силимарина при жировой болезни печени любой этиологии на стадии стеатоза и/или стеатогепатита улучшается самочувствие пациентов, снижаются уровни трансаминаз, выраженность стеатоза и фиброза, гиперинсулинемия.

Гепатопротекторное действие артишока посевного при жировой болезни печени обеспечивается за счет стимуляции желчеобразования и желчевыделения. Как следствие – снижение выраженности синдрома холестаза. Основными действующими веществами являются кафолевая и хинная кислоты, биофлавоноиды, инулин. Кроме того, экстракт артишока включает широкий спектр витаминов, макро- и микроэлементов. Богатство биохимического состава обуславливает многообразие клинических эффектов препаратов на основе артишока. Инулин, который входит в состав артишока, служит питательной средой для размножения бифидо- и лактобактерий, благодаря чему нормализуется количественный и качественный состав микрофлоры.

Основной механизм действия экзогенного орнитина состоит в восполнении внутриклеточных запасов этой аминокислоты, которая является метаболитом в цикле образования мочевины. Около 80% аммиака метаболизируется в орнитиновом цикле, протекающем в гепатоците. Этот механизм и обуславливает клиническое применение орнитина, поскольку интоксикация аммиаком

гастроэнтерология



служит одним из основных патогенетических факторов печеночной энцефалопатии при циррозе и стеатогепатите.

Применение препарата Орниксил в комплексной терапии пациентов с жировой болезнью печени как алкогольной, так и неалкогольной этиологии гарантирует положительный клинический эффект – улучшение самочувствия больных, нормализацию биохимических показателей сыворотки крови, отсутствие значимых нежелательных эффектов, предупреждение прогрессирования болезни.

Профессор Л.И. Буторова и ее коллеги в ходе открытого несравнительного исследования с участием 39 больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом изучали эффективность, безопасность и переносимость препарата Орниксил. Результаты показали его высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость [12].

Согласно данным исследования, проведенного профессором А.Г. Евдокимовой и коллегами, совместное применение карведилола и L-орнитина-L-аспартата в комплексной терапии пациентов с хронической сердечной

недостаточностью (стенокардия напряжения – II–III функциональный класс), ишемической болезнью сердца в сочетании с алкогольной болезнью печени улучшает клиническое состояние больных, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество и продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда, явления печеночной энцефалопатии, а также способствует существенному снижению воспалительной активности ферментов в сыворотке крови и положительно влияет на синтетическую и дезинтоксикационную функции печени [13]. ●

Литература

1. Драккина О.М., Гацолова Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома // Российские медицинские вести. 2010. Т. 15. № 2. С. 72–78.
2. Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
3. Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 6. С. 31–41.
4. Misra V, Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // Curr. Gastroenterol. Rep. 2009. Vol. 11. № 1. P. 50–55.
5. Драккина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2010. № 5. С. 57–61.
6. Подымова С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 5. С. 74–82.
7. Lewis J.R., Mohanty S.R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update // Dig. Dis. Sci. 2010. Vol. 55. № 3. P. 560–578.
8. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 29–37.
9. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A. et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study // Int. J. Obes. (Lond.). 2010. Vol. 34. № 8. P. 1255–1264.
10. Adams L.A., Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 12. P. 2365–2368.
11. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M. et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. 2004. Vol. 40. № 5. P. 1222–1225.
12. Буторова Л.И., Калашишникова М.А., Крайникова Н.Г. и др. Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 34. Гастроэнтерология. № 2. С. 12–21.
13. Евдокимова А.Г., Терещенко О.И., Жуколенко Л.В. и др. Клиническая эффективность применения карведилола и орнитина у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с алкогольной болезнью печени // Трудный пациент. 2014. Т. 12. № 11. С. 27–31.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

I.A. Komissarenko

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, komisarenko@mail.ru

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease due to increased number of patients with elevated body weight and obesity requires to know its pathogenesis, epidemiology, diagnostic algorithms, treatment and prevention. Current concept of prevention and treatment of liver diseases infers use of drugs containing a complex of natural ingredients. Among them, Ornicil demonstrated high efficacy, safety and good tolerability.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, ornithine, Ornicil