

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ В ГЕПАТОЛОГИИ

С. А. Черняк

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Исследование новых свойств бактериальных липополисахаридов (БЛПС), не связанных с их интоксикационной активностью, представляет большой интерес.

Цель исследования – описание механизмов действия и оценка эффективности применения БЛПС.

Материал и методы. Проведен анализ 32 литературных источников, опубликованных в период с 1962 по 2020 гг.

Результаты. Установлено, что помимо иммуномодулирующего эффекта, БЛПС способны оказывать противовоспалительное, противоопухолевое, радиопротекторное действие, стимулировать регенерацию тканей. Широкий спектр терапевтической активности установлен при заболеваниях гепатобилиарной системы, что нашло подтверждение в ходе экспериментальных и клинических исследований. Назначение БЛПС приводит к укорочению манифестной стадии острых гепатитов, способствует быстрой нормализации функциональных печеночных проб и восстановлению морфологических изменений в печени.

Заключение. Наличие у БЛПС гепатопротективных и антифиброзных свойств дает основания рекомендовать их врачам-гепатологам для более широкого применения в лечебной практике.

Ключевые слова: бактериальные липополисахариды, иммуномодуляторы, гепатиты, фиброз печени

PROSPECTS FOR THE USE OF DRUGS BASED ON BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDES IN HEPATOLOGY

S. A. Chernyak

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The study of new properties of bacterial lipopolysaccharides (BLPS), not related to their intoxication activity, is of great interest.

Objective – to describe the mechanisms of BLPS action and to assess their efficacy.

Material and methods. We performed a literature review of 32 sources published during the period from 1962 to 2020.

Results. It was found out that in addition to the immunomodulatory effect, BLPS are capable of exerting anti-inflammatory, antitumor, radioprotective effects and stimulating tissue regeneration as well. A wide range of BLPS therapeutic effects has been established in diseases of the hepatobiliary system, as evidenced by experimental and clinical studies. BLPS administration shortens the manifestation stage of acute hepatitis, promotes quick normalization of functional liver tests and restoration of morphological changes in the liver.

Conclusion. The presence of hepatoprotective and antifibrotic properties in BLPS encourages their wider use in clinical practice of hepatologists.

Keywords: bacterial lipopolysaccharides, immunomodulators, hepatitis, liver fibrosis

Автор, ответственный за переписку

Черняк Сергей Александрович, канд. мед. наук;
Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: chernyak.s@bk.ru

Corresponding author:

Chernyak Sergej, PhD (Medicine); Grodno State Medical
University; e-mail: chernyak.s@bk.ru

Для цитирования: Черняк, С. А. Перспективы использования бактериальных липополисахаридов в гепатологии / С. А. Черняк // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 2. 160-164. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-160-164>.

For citation: Chernyak SA. Prospects for use of drugs based on bacterial lipopolysaccharides in hepatology. Hepatology and Gastroenterology. 2020;4(2):160-164. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-160-164>.

В 1892 г. Рихард Пфёйффер – немецкий бактериолог, работающий в лаборатории Роберта Коха, после лизиса холерного вибриона выделил термостабильную субстанцию, которая вызывала шок у животных после введения. Им же впервые предложен термин «эндотоксин» [1]. До настоящего времени термостабильные компо-

ненты лизата грамотрицательных бактерий также носят название – бактериальные липополисахариды (БЛПС). И если роль БЛПС в развитии синдрома интоксикации ясна, то исследование новых свойств данных соединений представляет большой интерес.

В структуре БЛПС имеется липид А, отвечающий за пирогенный эффект, а также полисахарид, включающий О-антиген, и центральный олигосахарид, или ядро (рис. 1) [2].



Рисунок 1. — Структура липополисахарида
Figure 1. — Lipopolysaccharide structure

Липид А находится в мембране бактерии, центральный олигосахарид является эндотоксином (наряду с липидом А вызывает интоксикационный синдром), О-антиген экспонирован в окружающую среду и отвечает за иммуногенные свойства возбудителя заболевания [3].

Механизмы иммуногенной активности БЛПС. Широко известна иммуномодулирующая активность БЛПС. Воздействие на иммунную систему приводит к мощной активации макрофагов и выбросу медиаторов воспаления, таких как хемокины, цитокины, ферменты, эйкозамиды и ряд других. Как следствие, развиваются патофизиологические изменения, вплоть до инфекционно-токсического шока. Однако механизмы распознавания и ответной реакции организма на БЛПС более характерны для гормонов, чем для токсинов. Фактически БЛПС являются как эндотоксинами, так и, по сути, — эндогормонами, а их нейтрализация может быть даже потенциально опасной [4, 5].

В литературе описано влияние БЛПС на рост количества лейкоцитов и их фагоцитарной активности, повышение активности системы комплемента, усиление резистентности клеточных мембран к неблагоприятному воздействию повреждающих агентов [6]. Установлен дозозависимый эффект БЛПС: макрофаги, подверг-

шиеся воздействию субоптимальных доз ЛПС, становятся толерантными к последующему воздействию эндотоксина и проявляют сильно измененный ответ на эндотоксинемию, что может быть потенциально использовано в терапии септического шока [4]. Один из механизмов стимулирования БЛПС иммунитета — способность активации липополисахаридами Toll-подобных рецепторов, находящихся на дендритных клетках [7]. Действие препаратов, содержащих ЛПС грамотрицательных бактерий, помимо стимуляции иммунной защиты заключается в снижении воспалительных явлений, усилении регенерации нервной и мышечной тканей, противоопухолевом, а также радиопротекторном эффекте [8].

Механизмы гепатопротективной активности БЛПС. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен ряд лекарственных средств на основе БЛПС: пирогенал, продигиозан, сальмозан, маннан, лизоцим, пиромен, пирексаль и другие. В эксперименте длительное введение животным продигиозана, маннана и лизоцима продемонстрировало гепатопротективный эффект и приводило к инволюции цирроза печени [9]. Однако только продигиозан и пирогенал нашли применение в клинической гепатологии. Использование продигиозана в терапии вирусных гепатитов А и В приводило к улучшению общего состояния, восстановлению аппетита, уменьшению интоксикации и укорочению продолжительности манифестной стадии заболевания [10]. Тем не менее, на практике продигиозан чаще всего применяется в качестве ранозаживляющего средства [11].

Гораздо больше исследований проведено для оценки механизма действия на гепатобилиарную систему пирогенала — препарата, полученного в 1954 г. П. В. Будницкой и С. М. Мебель под руководством Х. Х. Плanelьеса из микробных культур *E. typhosa* и *Ps. Aeruginosa* [12]. В настоящее время пирогенал выделяют, используя штаммы *Salmonella typhi*. В отличие от аналогов, пирогенал менее токсичен [13].

Применение пирогенала при гепатозе, вызванном отравлением четыреххлористым углеродом, у крыс купировало течение болезни, стимулировало синтез общего белка, альбуминов, нормализовало активность ферментов в сыворотке и ткани печени, повышало содержание гликогена в гепатоцитах [14, 15]. Введение пирогенала крысам с цирротически измененной печенью способствовало улучшению проницаемости и трофики печеночной ткани [16]. В условиях клинических исследований под влиянием пирогенала при хроническом гепатите и циррозе отмечалось исчезновение слабости, утомляемости, диспептических явлений, улучшался эмоциональный тонус пациентов, улучшались показатели пигментного обмена и холестеринобразующей функции печени [17]. При лечении

цирроза печени у детей введение пирогенала сопровождалось улучшением общего состояния и нормализацией ряда функциональных проб печени [18, 19]. Использование пирогенала при хронических поражениях печени продемонстрировало улучшение состояния пациентов, сопровождающееся повышением активности гидролитических ферментов, активизацией пероксидазной системы, усилением фагоцитоза, повышением накопления нуклеиновых кислот и мобилизацией гликогена в клетках [20]. При затянувшихся формах вирусного гепатита Г. А. Зейгермахер применил пирогенал у 82 пациентов и получил заметный клинический эффект, который выражался в уменьшении размеров печени и селезенки, снижении билирубинемии, исчезновении уробилинурии, нормализации белковой функции печени [21]. Ю. Г. Полommeев показал терапевтическую (сокращение продолжительности желтушного периода, восстановление размеров печени, окраски мочи, стула, снижение гипербилирубинемии, уменьшение длительности болезни) и экономическую эффективность использования пирогенала в терапии острого гепатита А у военнослужащих [22]. Инъекции пирогенала пациентам, имеющим сочетанную патологию – ХГС/ХГВ + алкогольный гепатит – приводили к активации фагоцитирующих клеток, стимулируя таким образом бактерицидную и противовирусную активность [23]. При ХГВ у детей назначение пирогенала способствовало нормализации кининогенеза, стимулируя активность калликреина и усиливая синтез прекалликреина, а также в целом значительно повышало эффективность терапии [24].

Сотрудниками кафедры инфекционных болезней нашего университета в 1973 г. была разработана методика применения пирогенала при острых формах вирусного гепатита и одновременно представлены пути реализации положительного эффекта [25]. Работа М. И. Богуцкого позволила раскрыть один из механизмов реализации положительного клинического эффекта в лечении вирусного гепатита – стимулирование эндогенного стероидогенеза [26]. В своей диссертационной работе В. С. Васильев отметил положительное влияние пирогенала на сокращение сроков антигенемии при ге-

патите В и снижение частоты рецидивов данной патологии, а в случае сочетанной терапии со стероидами указал на уменьшение курсовой дозы пирогенала и сокращение сроков продолжительности заболевания [27]. В. М. Цыркуновым раскрыт механизм дегрануляции базофильных гранулоцитов крови при введении пирогенала, а также разработан способ определения индивидуальной чувствительности к пирогеналотерапии, позволяющий повысить эффективность лечения БЛПС [28, 29].

Антифиброзный механизм действия БЛПС. В последние годы доказана способность пирогенала снижать степень фиброза в печени при ХГС, что подтверждено методами неинвазивной и инвазивной диагностики [30]. Данный механизм основан на резорбтивном действии БЛПС на соединительную ткань в печени. Под воздействием БЛПС на рецепторы дендритных клеток активируются макрофаги, подавляется синтез коллагена фибробластами, ускоряется процесс созревания фиброцитов [7, 31]. На клеточном уровне происходит снижение пролиферации фибробластов на второй стадии формирования цирроза печени и сокращение продукции коллагена на третьей стадии. Число фибробластов также снижается, а число липидных включений в звездчатых клетках Ито нарастает. Ускоряется восстановление депрессированных при циррозе клеток Купфера, что приводит к интенсификации секреции ММП-1, других металлопротеиназ и лизосомальных гидролаз, которые расщепляют соедини-

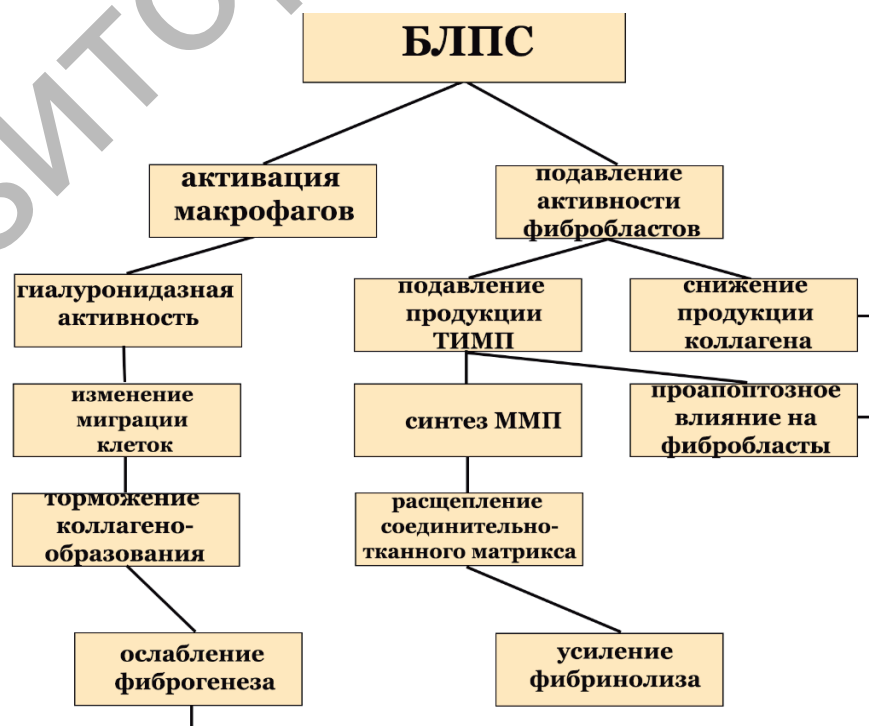


Рисунок 2. – Механизм действия БЛПС на соединительную ткань в печени
Figure 2. – The mechanism of BLPS action on connective tissue in the liver

тельнотканый матрикс [9, 30, 32] (рис. 2).

При введении препаратов на основе БЛПС снижается степень выраженности перипортального фиброза, уменьшается количество септ, снижается электронная плотность фибрилл коллагеновых волокон, уменьшается капилляризация синусоидов и увеличивается число двуядерных гепатоцитов в 3-4 раза, что подтверждает регенераторные свойства БЛПС [30].

Выводы

Использование лекарственных средств на основе БЛПС в клинической практике – перспективный и эффективный метод терапии значительного спектра патологии. Особого внимания заслуживает возможность применения БЛПС в гепатологии с учетом наличия у БЛПС иммуномодулирующих, эндогормональных, гепатопротективных и антифиброзных свойств.

References

- Brade H. *Endotoxin in Health and Disease*. New York; Basel: Marcel Dekker; 1999. 962 p.
- Belova ZN, Budnitskaya PZ. Himicheskij sostav lipidnoj chasti pirogenala R i znachenie lipoida A v pirogennoj aktivnosti preparata [Chemical composition of the lipid part of pyrogenal P and the value of lipid A in the pyrogenic activity of the drug]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1970;70(9):36-39. (Russian).
- Lipopolisaharid [Lipopolysaccharide] [Internet]. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%81%D0%B0%D1%85%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%B4> (Russian).
- Fujihara M, Muroi M, Tanamoto K, Suzuki T, Azuma H, Ikeda H. Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: roles of the receptor complex. *Pharmacol Ther*. 2003;100(2):171-194. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.08.003.
- Marshall JC. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):470-480.
- Ermoleva ZV, Vajsberg GE. *Stimulacija nespecificheskoj rezistentnosti organizma i bakterialnye polisaharidy*. Moscow: Medicina; 1976. 182 p. (Russian).
- Vasilyev VS. Lipopolisaharidy v processe immunogeneza: tendencii nauchnogo poiska i itogi izuchenija v uslovijah infekcionnoj patologii [Lipopolysaccharides during immunogenesis: scientific search trends and results in the study of infectious diseases]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2014;1(45):98-103. (Russian).
- Maslakov DA, Ejsmont KA, Maximovich NE. Sovremennye predstavlenija o biologicheskom dejstvii preparatov polisaharidnoj prirody [Current notions on polysaccharide nature's preparations: biological effect]. *Medicinskie Novosti* [Medical news]. 2000;5(59):19-22. (Russian).
- Kutina SN. *Rol funkcionalnogo sostojanija sistemy mononuklearnih fagocitov v razvitii CC1-4-cirroza i involucii fibroznoj transformacii pecheni* [masters thesis]. Irkutsk (Russia): Nauchnyj centr klinicheskij i jeksperimentalnoj mediciny Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii medicinskih nauk; 2000. 29 p. (Russian).
- Botchenko LV, Redechkina CI. Kliniko-immunologicheskie pokazateli jeffektivnosti prodigiozana pri virusnom gepatite u detej. In: Poljakov EM, ed. *Virusy i virusnye zabojevanija*. Sbornik statej. Kiev: 3dorovja; 1985. Iss. 13; p. 80-83 (Russian).
- Prodigiozan: instrukcija po primeneniju, sostav i svojstva [Internet]. Available from: <https://ru-transferfactor.ru/prodigiozan> (Russian).
- Budnickaja PZ. *Vydelenie, himicheskaja harakteristika i nekotorye biologicheskie svojstva preparata pirogenala* [masters thesis]. Moscow (Russia): NF Gamaleja Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology; 1963. 14 p. (Russian).
- Budnickaja PZ. K voprosu o himicheskij prirode pirogenogo veshhestva pirogenala [On the chemical nature of the pyrogenic substance – pyrogenal]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1962;3(3):53-56. (Russian).
- Avramenko MM. Vlijanie vysokomolekuljarnyh soedinenij tipa lipopolisaharidov na funkcionalnoe sostojanie pecheni na modeli CC14-gepatitoza u krys. In: Zlatkina AR, ed. *Patologija pecheni i zhelchnyh putej*. Trudy. Moscow: The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscovs regional research clinical institute named after MF Vladimirovskij; 1971. p. 122-125. (Russian).
- Avramenko MM, Gladyshev BN, Veinova MK, Afanaseva EM. Vlijanie pirogenala i gljukomannana na sodержanie peptidov i nukleotidpeptidov v tkani pecheni i belki syvorotki krovi pri CC14-gepatitoze u krys [Effect of pyrogenal and glucomannan on the content of liver peptides and nucleopeptides and of blood serum proteins under CC14-hepatitis in rats]. *Voprosy medicinskoj himii* [Medical chemistry issues]. 1972;17(6):627-630. (Russian).
- Vakulin GM. Morfologicheskie kriterii snizhenija pronicaemosti i trofiki cirroticheski izmenennoj pecheni krys i ih povyshenija pod vlijaniem pirogenala i piridoksalfosfata (morfometrija, trasmissionnaja i rastrovaja jelektronnaja mikroskopija) [Morphological criteria of the loss of permeability and trophics of cirrhotically changed liver of rats and increase thereof under the effect of pyrogenal and pyridoxal phosphate (morphometry, transmission and scanning electron microscopy)]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1993;116(12):645-650. (Russian).
- Akopova VL. Funkcionalnoe sostojanie pecheni u bolnyh hronicheskim gepatitom i cirrozom pecheni v processe lechenija pirogenalom. In: Vasilenko VH, executive ed. *Problemy diagnostiki i pojetapnogo lechenija gastroenterologicheskij bolnyh*. Materialy Vsesojuznogo plenuma pravlenija obshhestva; 1974 Sept 6-8; Essentuki. Essentuki; 1974. p. 147-148. (Russian).
- Saveleva LA. Dinamika aktivnosti izofermentov malat- i laktatdehidrogenazy pri lechenii pirogenalom cirroza pecheni u detej [Dynamics of the activity of isoenzymes of malic and lactic-dehydrogenases in pyrogenal treatment of cirrhosis of the liver in children]. *Voprosy ohrany materinstva i detstva*. 1969;14(10):67-70. (Russian).
- Saveleva LA, Drozdova GA. Fermentativnyj spektr syvorotki krovi pri lechenii pirogenalom cirroza pecheni u detej. In: Samson EI, executive ed. *Voprosy profilaktiki, diagnostiki i lechenija zabojevanij organov pishhevarenija*. Tezisy dokladov respublikanskoj nauchno-prakticheskij konferencii vrachej-gastroenterologov; 1970 Sept 9; Chernivtsi. Chernivtsi; 1970. p. 234-235. (Russian).
- Petrova TR, Ponomareva EP. Vlijanie pirogenala na vnutrikletchnyj metabolizm i fagocitarnuju aktivnost lejkocitov u bolnyh hronicheskim zabojevanijami pecheni [Effect of pyrogenal on intracellular metabolism and phagocytic activity of leukocytes in patients with chronic diseases of the liver]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine]. 1975;53(8):34-39. (Russian).
- Zeigermaher GA. *Rezultaty primenenija pirogenala v kompleksnom lechenii virusnogo gepatita (bolezni Botkina)* [masters thesis]. Donetsk (Ukraine): Maxim Gorky Donetsk National Medical University; 1972. 20 p. (Russian).
- Polomeev JuG. *Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika virusnogo gepatita A u voennoslužhashih v uslovijah boevykh dejstvij* [masters thesis]. Tomsk (Russia): Siberian State Medical University; 2004. 20 p. (Russian).
- Gamaleja NB, Shostak OA, Makarova NYe, Uliyanova LI, Bisheva, Dmitriyeva IV. Pokazateli immuniteta u bolnyh

- alkogolizmom, oslozhnennym i ne oslozhnennym virusnymi gepatitami V i S, i vliyanie na nih immunomoduljatora pirogenala [Immunity indices in patients with alcoholism, complicated and not complicated with virus hepatitis B and C, and the immunomodulator effect]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2004;4:57-69. (Russian).
24. Surovikina MS, Saveleva LA, Tarasova LV, Domnikov AI, Surovkin VV. Pokazateli kininogeneza kak kriterij ocenki jeffektivnosti lechenija zabojevanij gepatobiliarnoj sistemy u detej. *Almanah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2002;5:236-243. (Russian).
 25. Hochava AI. Nekotorye patogeneticheskie aspekty pirogenaloterapii pri virusnom gepatite. In: Getman II, executive ed. *Voprosy jeksperimentalnoj i klinicheskoy gepatologii*. Materialy respublikanskoj nauchnoj konferencii; 1976 Oct 21-22; Ternopil. Ternopil: Ternopil Medical Institute; 1976. p. 340-341. (Russian).
 26. Boguckij MI. Vliyanie pirogenala na klinicheskoe techenie bolezni i funkcionalnoe sostojanie kory nadpochechnikov pri virusnom gepatite [masters thesis]. Kujbyshev (Russia): Samara State Medical University; 1978. 22 p. (Russian).
 27. Vasilev VS. *Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie primenenija pirogenala i prednizolona v kompleksnoj terapii virusnogo gepatita* [masters thesis]. Leningrad (Russia): SM Kirov Military Medical Academy; 1980. 473 p. (Russian).
 28. Tsyrukunov VM, Vasilyeva AN, Vasilyev VS, inventors; Grodno State Medical Institute, assignee. *Sposob opredelenija individualnoj chuvstvitelnosti k pirogenaloterapii* [Method for determining individual sensitivity to pyrogenal therapy]. RU patent 2009497. 1994 Mar 15. (Russian).
 29. Tsyrukunov VM. Harakteristika processa degranuljacji bazofilnyh granulocitov krovi pri vvedenii pirogenala v jeksperimente. In: Krasilnikov AP, executive ed. *Voprosy immunologii*. Tezisy dokladov Pervoj respublikanskoj immunologicheskoy konferencii; 1982 Nov 25-26; Vitebsk. Vitebsk; 1982. p. 53-54. (Russian).
 30. Chernyak SA. *Kliniko-morfologicheskaja harakteristika i antifibroznaja terapija hronicheskogo gepatita C* [Clinical and morphological characteristics and antifibrotic therapy of chronic hepatitis C] [masters thesis]. Grodno (Belarus): Grodno State Medical University, Belarusian State Medical University; 2020. 132 p. (Russian).
 31. *Pirogenal* [Pyrogenal] [Internet]. Available from: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4968.htm (Russian).
 32. Shvarc JaSh. *Reaktivnost makrofagalnoj sistemy pri fibroplasticheskikh processah vospalitelnogo geneza: ocenka, mehanizmy reguljacji i patogeneticheskoe znachenie* [masters thesis]. Novosibirsk (Russia): The Institute of Internal and Preventive Medicine Novosibirsk; 2010. 47 p. (Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Черняк Сергей Александрович, канд. мед. наук; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

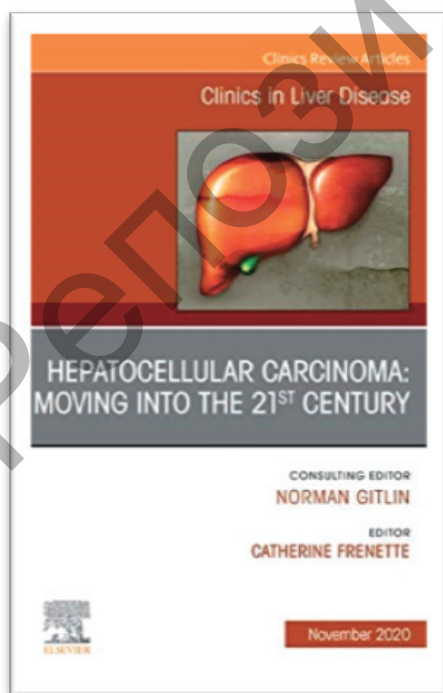
Chernyak Sergej, PhD (Medicine); Grodno State Medical University; e-mail: chernyak.s@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6558-5044

Поступила: 25.10.2020

Принята к печати: 27.10.2020

Received: 25.10.2020

Accepted: 27.10.2020



Hepatocellular Carcinoma: Moving into the 21st Century, An Issue of Clinics in Liver Disease / ed.: K. Frenette. – London : Elsevier, 2020. – 240 p. – ISBN 978-0-323-71141-8.

In collaboration with Consulting Editor, Dr. Norman Gitlin, Guest Editor Dr. Catherine Frenette has assembled expert authors to provide current updates on Hepatocellular Carcinoma (HCC). This issue asks important questions and provides answers and current thoughts on the staging and treatment of HCC. Clinical review articles are specifically dedicated to the following topics: The Changing Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma; Prevention Strategies for HCC; Biomarkers or Biopsy for Diagnosis of HCC; Screening and Surveillance Strategies to Improve the Chance of Success; Imaging Diagnosis of HCC; Surgical Resection: Old dog-Any new tricks; Hepatocellular Carcinoma and Liver Transplant: How Will Organ Allocation Changes Affect the HCC Patient Within Transplant Criteria; Downstaging to Liver Transplant: Success Involves Choosing the Right Patient; Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma: What has Changed in the Past Ten Years; External Beam Radiotherapy: Is There a Place for This in HCC Treatment; Tyrosine Kinase Inhibitors and Hepatocellular Carcinoma; Immuno-oncology for Hepatocellular Carcinoma: The Present and the Future; Management of Side Effects of Systemic Therapies for HCC: Guide for the Hepatologist; and Why a Multi-disciplinary Tumor Board is Critical for Success with Hepatocellular Carcinoma. Readers will come away with the information they need to improve patient outcomes in the patient with HCC.