



Връзка между остри и хронични възпалителни въстояния: проучване случай - контрола

Сима Махеш¹ Махеш Малапа¹ Витали Вакарас² Вирадх Шах³ Елена Сержантова⁴
Надежда Кубашева⁵ Дмитри Чабанов⁴ Дионисос Цинтас⁶ Латика Джаги⁷ Атул Джаги⁷

¹ Център за класическа хомеопатия, Бангалор, Карнатака, Индия

Адрес за кореспонденция Д-р Сима Махеш, Център за класическа хомеопатия, №10, Крос роуд №6, Чандра лейаут, Виджаянагар, Бангалор 560040, Карнатака, Индия

² Катедра по невронауки „Лулио Хатиегану“, Университет по медицина и фармация, Клуж-Напока, Румъния

³ Хомеопатична клиника Шах, Вастратур, Ахмедабад, Индия

(e-mail: bhatseema@hotmail.com; cfchmahesh@gmail.com)

⁴ Новосибирски център по класическа хомеопатия, Новосибирск, Русия

⁵ Клиника на Надежда Кубашева, Москва, Русия

⁶ Катедра по ортопедия, Многопрофилна болница на Айтолоакарнания, Агрипион, Гърция

⁷ НЗ Център по класическа хомеопатия, Нашик, Махараштра, Индия

⁸ Катедра по хомеопатия, Егейски университет, Сирос, Гърция

⁴ Катедра по хомеопатия, Егейски университет, Сирос, Гърция

Homeopathy 2024;113:239–244.

Резюме:

Резюме: Температурата е отличителен белег за ефективна остра възпалителна реакция, която може да се наруши при хронични възпалителни състояния. „Теорията на континуума“ предполага, че връщането на остри възпалителни състояния с висока температура предсказва подобряването на хроничните заболявания по време на лечението. Целта ни беше да проучим наблюдението, направено по време на класическото хомеопатично лечение, че съществува такава връзка между хронично възпаление и ефективно остро възпаление.

Метод: В контролно проучване, докладите на пациенти с диагноза хронични възпалителни състояния с най-малко 6 месеца проследяване под хомеопатично лечение, са ретроспективно проследени от хомеопатичните медицински практики от Гърция, Индия, Румъния и Русия. Избрани са двадесет пациенти, които са се подобрили след хомеопатично лечение и 20 контролни случая, в същата възрастова група, които не са се подобрили. Изследва се появата на чести остри инфекциозни заболявания с фебрилитет по време на проследяването.

Резултати: Средната възраст на случаите и контролите е 28,4 (СО: 16,64) и 27,9 (СО: 17,19) години съответно. 18/20 случая и 4/20 контроли са развили остри инфекциозни заболявания с висока температура. Установено е, че стойността на V коефициента на Крамер е 0,551 ($p < 0,01$), което показва, че подобрието е повече при пациенти с треска, отколкото без. Съотношение на шансовете за подобрене по отношение на развитието на остри инфекциозни заболявания е 36,0 (95% CI: 5,8 до 223,5). Двоичният логистичен регресионен модел показва значителен принос за появата на остри инфекции с висока температура, предсказващ подобрене на хроничното възпалително заболяване.

Получено

12 април 2023

Прието след редакция

Статията е публикувана онлайн
09.02.2024

DOI <https://doi.org/>

10.1055/s-0043-1777119.

ISSN 1475-4916.

© 2024. The Author(s).

Това е статия със свободен достъп, публикувана от Thieme съгласно условията на Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial- License, позволяващи копиране и възпроизвеждане, стига да се спомене оригиналният труд.

Съдържанието не може да се използва за търговски цели или да се адаптира, ремиксира, трансформира или надгражда. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Заклучения Класическите хомеопатични клинични наблюдения показват връзка между хроничния възпалителен статус в тялото и способността за ефективно развиване на остро възпаление. В това изследване случай-контрола, появата на чести инфекции с температура по време на лечението предвещава подобрене на хроничното възпалително заболяване. Необходими са множество допълнителни проучвания, за да се потвърди това откритие.

Въведение

Високата температура, неспецифичен отговор, е кардинална характеристика на остро възпаление.¹ Имунологични изследвания показват необходимостта и значението на температурата за ефективния остър възпалителен отговор срещу патогени.² Много проучвания показват, че първоначалният отговор, включително висока температура, е необходим, за да настъпи разделяне надолу по веригата.³⁻⁶ В състояния на компрометиран имунитет или когато остро възпаление е прекомерно или недостатъчно, високата температура изглежда липсва или е слаба.⁷⁻¹¹ Често, в такива случаи, хипотермията изглежда като защитна реакция.¹² Вротек и екипът му предложиха и проучиха идеята, че способността за повишаване на температурата зависи от нивото на глутатион в тъканите. Те показаха, че както по-високият, така и по-ниският глутатион, предполагащи съответно минимален и прекомерен оксидативен стрес в тялото, са свързани с липсата на висока температура по време на остро възпаление. Само при умерени нива на глутатион организмът е способен да предизвика треска.^{13,14} Следователно, в хронично възпалена система, изпитваща прекомерен оксидативен стрес с променени нива на глутатион,¹⁵ може да не се развие температура по време на инфекции. Въпреки това, след справянето с хронично възпаление, тази способност може да се върне.¹⁶⁻¹⁸

Витулкас и Карлино предложиха „теорията на континуума“, където подчертават значението на високата температура като отличителен белег на ефективната имунна система. Те окачествяват липсата или омаловажаването на тази реакция като признак на хронично възпалително заболяване.¹⁹ Те също така заявяват, че когато хроничните заболявания започнат да се подобряват при хомеопатично лечение, връщането на обикновени остри заболявания с висока температура е благоприятен прогностичен индикатор. Това предполага връщане на способността за покачване на ефективен възпалителен отговор, който според тях липсва по време на хронично възпалително състояние.

Това явление наистина се наблюдава в случаи на хомеопатично лечение.^{16,17} При хомеопатично лечение на поредица от случаи с atopичен дерматит, изчистването на кожата беше свързано изключително с повторна поява на остри инфекции с висока температура, които липсваха в началото на появата на atopичния дерматит. Контролните групи (случаи на atopичен дерматит, които не се повлияват от хомеопатия) не показват поява на остри инфекции с температура.¹⁶ Освен това, при случай на гломерулонефрит с антинеутофилни цитоплазмени антитела, пациентът спира диализата под хомеопатична терапия. Това подобрене е свързано с връщането на респираторна инфекция с висока температура, която отсъства от началото на бъбречната недостатъчност.¹⁷ Подробно изложение на случай на ювенилен ревматоиден артрит със 17-годишно проследяване показа, че пациентът е имал повтарящи се остри инфекции, типични за

детството, преди началото на ревматоидния артрит. Хронологията показва липса на подобни остри заболявания с висока температура, докато пациентът не започва да се подобрява при индивидуализирано лечение с класическа хомеопатия. В периода на дълго проследяване няма рецидив¹⁸. Някои други, публикувани преди това проучвания, съобщават за липса на треска, свързана с хронични възпалителни заболявания като множествена склероза и рак.²⁰⁻²²

Въз основа на тези проучвания и теории възнамерявахме да проучим това имунологично откритие на ниво клинични случаи: че появата на хронично възпалително заболяване е свързана с намаляване на честите инфекциозни заболявания с висока температура. Ние предположихме, че връщането на такава инфекция и треска по време на лечението предвещава подобрене на хроничното заболяване.

Целта на това проучване беше да се установи дали съществува такава връзка - между хронично възпалително състояние (хронично заболяване) и способността за поява на ефективен остър възпалителен отговор по време на инфекции и дали подобрието на хронично възпалително състояние (хронично заболяване) е свързано с поява на ефективен остър възпалителен отговор с треска, както се наблюдава по време на класическата хомеопатична практика досега.

Методи

Създадохме проучване на случай-контрола, включващо записи на случаи от множество хомеопатични медицински практики, включително три центъра в Индия, два в Русия и по един в Гърция и Румъния. Като „Случаи“ бяха определени пациенти, лекувани хомеопатично, диагностицирани с хронични възпалителни заболявания, които са се подобрили значително в сравнение с първото проследяване след приема на лекарство, (според клиничните оценка или лабораторни/радиологични доклади), с най-малко 6 месеца проследяване. От същата клинична база данни, пациенти с диагностицирани хронични възпалителни заболявания и които не са се повлияли от хомеопатично лечение, с поне 6 месеца проследяване, бяха отделно разпределени по възраст. От този списък произволно е избрана контрола, съответстваща на възрастта на всеки от 20-те подобрили се случая от съответната възрастова група.

Критериите за включване бяха от широк порядък, тъй като предишните проучвания наблюдаваха това явление при повечето хронични възпалителни заболявания. Включените случаи са дълбоки хронични възпалителни заболявания (невропсихиатрични, мускулно-скелетни, ревматични, хормонални и метаболитни нарушения/заболявания) с подобро състояние, измерено или от съответната лаборатория или радиологични доклади или, както е в повечето случаи, като клинична проява чрез тежестта на симптомите и общото състояние на пациента.

Събрахме данни относно възрастта, пола, основната диагноза, съпътстващи заболявания, период на

проследяване, състояние на подобрение на хронично състояние и поява на всякакви остри инфекциозни заболявания по време на проследяването, с подробности относно високата температура за всеки от случаите и контролите.

Статистически анализ

Беше изчислен коефициент, за да се проучи връзката между появата на остри инфекциозни заболявания с треска и подобрението на хроничното възпалително заболяване (въпреки че това не трябва да се тълкува като причинно-следствен фактор за връщане на остри инфекции). Беше извършен корелационен анализ на същото съотношение и беше разработен бинарен логистичен регресионен модел, за да се провери приноса на острите инфекции с висока температура за подобряването на хронично възпалително заболяване.

Етика

Първоначалното проучване е одобрено от Етичната изследователска комисия към Центъра за класическа хомеопатия, Бенгалуру, Индия, с отказ от съгласие на пациента. Номерът на одобрението е PP/AS/01/19-20. Следващото по-малко проучване, използващо същите данни, както е докладвано в настоящия документ, не изисква допълнително етично одобрение.

Резултати

Бяха събрани данни от 40 пациенти, с 20 случая и 20 контроли. Основната променлива, която се разглежда, беше състоянието на подобрение на пациентите съотнесено към появата на остри инфекции с висока температура през периода на проследяване.

Характеристиките на случаите и контролите за представени в ► **Таблица 1**. Средната възраст на случаите и контролите беше 28,4 (стандартно отклонение [CO]: 16,64) и 27,9 (CO: 17,19) години съответно. Средната възраст на общата извадка беше 28,15 години (CO: 16,76).

При сравняване на подобрението и липсата на подобрение по отношение на появата на треска и липсата на треска (► **Таблица 2**), се видя, че от 20-те пациенти, които избрахме като показващи подобрение, 90% (N = 18) са имали треска по време на периода на проследяване, докато 10% (N = 2) не са развили температура. По отношение на пациентите в контролната група, 80% (N = 16) не са имали температура и само 20% (N = 4) са имали висока температура. Установено е, че стойността на Хи-квадрат тест на Пирсън е значима (19,798; p < 0,01), което показва, че наблюдението на треска се различава значително при подобрение и липса на подобрение.

Съотношението коефициента на подобрение към появата на остри инфекции с треска е изчислено и е установено, че е 36,0 (95% доверителен интервал [CI]: 5,8 до 223,5), което показва силна връзка между подобрението при хронични възпалителни състояния и връщането на остри инфекции с висока температура.

Изчислени са корелационни статистики за състоянието на подобрение на пациентите и възникването на остри инфекции с треска по време на проследяването (► **Допълнителна таблица S1**, достъпна само онлайн). Стойността на V коефициента на Крамер беше установено, че е 0,551 (p < 0,01), което показва, че съществува значителна умерена положителна връзка между състоянието на подобрение и наблюдението на треска по време на проследяването. Това означава, че подобрението е малко повече при пациенти с треска, отколкото при пациенти без температура.

Таблица 1 Характеристики на участниците

Характеристики	Случаи	Контроли
Брой пациенти	20	20
Средна възраст	28.4 г. (CO: 16.64)	27.9 г. (CO: 17.19)
Мъже: Жени	8:12	10:10
Състояние на подобрение	Подобрение	Липса на подобрение
Остри инфекциозни заболявания по време на проследяването	18	4
Висока температура по време на инфекция	18	4

Абревиатура: CO, стандартно отклонение

Таблица 2 Кръстосана таблица между състоянието на подобрение и появата на треска по време на проследяването

Състояние на подобрение	Поява на висока температура по време на проследяването		Общо
	Поява	Липса на поява	
Липса на подобрение	4 (20%) Остатък ¼ 2.1	16 (80%) Остатък ¼ 2.3	20 (100%)
Подобрение	18 (90%) Остатък ¼ 2.1	2 (10%) Остатък ¼ 2.3	20 (100%)
Общо (N ¼ 40)	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)
Хи-квадрат тест на Пирсън	Стойност ¼ 19.798	df ¼ 1	p < 0.01

Забележка: Кръстосани таблици на две нива на подобрение (неподобрено и подобро) спрямо две нива на наблюдения на треска по време на проследяването (поява и непоява). Установено е, че стойността на Хи-квадрат на Пирсън е значима (стойност ¼ 19,798; p < 0,01), което показва, че разпределението на случаите е съществено различно в статуса на подобрение и наблюдението на треска. df, степен на свобода.

Беше извършен двоичен логистичен регресионен модел, със състоянието на подобрение като зависима променлива и появата на остра инфекция с треска като предизвестител (► **Допълнителна таблица S2**, достъпна само онлайн). Установено е, че стойността на R-квадрата на Кокс и Снел е 0,424, а стойността на R-квадрата на Нагелкерке е 0,565, което показва, че 42,4% до 56,6% вариация в състоянието на подобрение може да се обясни с наблюдения на състояние на висока температура.

Установено е, че общата процентна точност в класификацията на състоянието на подобрение след добавянето на високата температура като зависима променлива е 85%, което е по-високо в сравнение с очакваните 50% от нулевия модел (► **Допълнителна таблица S3**, достъпна само онлайн).

Дискусия

Наблюдения от класическата хомеопатична практика бяха в основата на нашата хипотеза. Изследвахме дали хроничното възпалително заболяване е свързано с намаляване на появата на чести инфекциозни заболявания с висока температура и дали връщането на такава инфекция и треска по време на лечението показва подобрение на споменатото хронично заболяване. Резултатите от проучването случай-контрола добавят доказателства в подкрепа на тази хипотеза. Публикувани по-рано проучвания показват, че чувствителността към обикновени патогени е свързана с по-здрава имунна система, отколкото имунна система, чувствителна към опортюнистични и резистентни патогени.²³⁻²⁶ Те също така показват, че здравите имунни системи са способни да демонстрират силен имуноен отговор за неутрализиране на патогена и възстановяват тъканната хармония.⁹ Компрометираната имунна система не е способна на такава реакция. Може да има или намален, или агресивен отговор, причиняващ повишен вирусен товар и хипервъзпаление, което дори може да доведе до смърт на заразения, скорошни доказателства за което изобилстваха по време на пандемията от корона вирус през 2019 г. Беше видно, че хората с хронични възпалителни заболявания са склонни да реагират агресивно, причинявайки цитокинова буря, която е пагубна за човека.²⁷⁻²⁹ Това обаче не е така при повечето хора, които не са имали хронични заболявания. Това е в съответствие с констатациите на Вротек и колеги: че в диапазона на умерен оксидативен стрес (измерен чрез количеството глутатион) организмът повишава температурата си. Те откриха, че в среда на прекомерен оксидативен стрес, както е при хронично възпалително заболяване, треската е пагубна за гостоприемника и тенденцията е да не се повишава температурата.^{13,14} В такъв случай хипотермията се предпочита от организма като защитен механизъм.¹²⁻¹⁴

Открихме, че пациентите с хронично възпалително заболяване са били в състояние да проявят остър възпалителен отговор с треска само около времето, когато са показали клинично подобрение на хроничното си състояние. Случаите, които не са се подобрили, рядко показват остър възпалителен отговор с температура.

Това повдига уместен въпрос, който се нуждае от позадълбочено научно изследване, за да подпомогне клиничната практика. Каква е ролята на острия възпалителен отговор в запазването на ефективността на имунната система? И компрометираме ли ефективността, като се намесваме в острия отговор по време на инфекции? Много изследователи са задавали същия въпрос, особено в контекста на затихване на възпалението.³⁰

Процесът на остро възпаление е строго организиран процес и много фактори, които се активират в началния етап, включително цитокините и ензимите COX и LOX, по-късно играят роля в потушаването на възпалението и установяването на хомеостаза.^{2-5,31,3}

Доказано е, че особено високата температура е необходима, за да се активират всички тези компоненти и се повдига въпросът дали случайното прекъсване на фебрилния отговор възпрепятства затихване на остро възпаление, поддържайки хроничното възпаление. С това проучване сме в състояние да засилим зависимостта между затихването на хроничното възпаление и връщането на способността за повишаване на температурата и острия възпалителен отговор. Въпреки това, дали обратното е вярно, че загубата на способност за остра възпалителна реакция е признак за развитие на хронично възпаление, остава да бъде проучено.

Има няколко ограничения за нашето проучване, основното от които е липсата на съвпадение на заболяването между случаите и контролите. Случаите бяха предимно редки невропсихиатрични/мускулно-скелетни разстройства, чието съответствие беше трудно да се намери в контролните групи. Ето защо ние включихме хронични възпалителни заболявания при пациенти от същата възрастова група като контроли. Това може до известна степен да повлияе на тълкуването на отговора. Въпреки това, целевата група беше много широка, включително всички хронични възпаления като основен феномен и връзката им с остри възпаления. Следователно отклонението, произтичащо от липсата на съвпадение в диагнозите, е незначително. Нашето проучване беше малко, тъй като критериите за включване и наличните подробности в досиетата на пациентите направиха подбора на участници труден. Не сме вземали конкретно хронично заболяване, тъй като броят на случаите би бил още по-ограничен в нишови практики, каквато е хомеопатията. Освен това, признаваме, че може да има изкривяване при подбора, тъй като пациентите са били само от хомеопатични медицински практики. Би било интересно да се види дали пациентите, подобряващи се с конвенционална медицина, също показват този модел.

Това проучване е предварително изследване на този ексклузивен модел на остри и хронични възпалителни състояния и възможността за обобщаване е ограничена, тъй като изследването няма достатъчно голям мащаб. Въпреки това, нашите констатации предоставят стабилни основания за по-нататъшно изследване на тази връзка между остро и хронично възпаление, за да предадат това знание към клиничните практики и политиките.

Закljučения

Беше изследвано клиничното наблюдение на класическата хомеопатия, че съществува връзка между хроничното възпалително състояние в тялото и способността за остра възпалителна защитна реакция с повишаване на температурата по време на общи инфекции. В това проучване случай-контрола повторното появяване на остри инфекциозни заболявания с висока температура по време на лечението предвещава подобрение на хронично възпалително заболяване. Потвърждението на тази връзка между остри и хронични възпалителни състояния ще изисква изследвания в по-голям мащаб на извадката.

Акценти

- Високата температура е отличителен белег на ефективния имуноен отговор, който може да бъде нарушен при хронични възпалителни състояния.
- „Теорията на континуума“ предполага, че връщането на остри възпалителни състояния с висока температура е предвестник на подобряване на хроничните заболявания по време на лечението.

- В проучване случай-контрола, пациенти, диагностицирани с хронични възпалителни заболявания с най-малко 6 месеца проследяване по време на хомеопатично лечение, участват в проучването, вземайки за тях ретроспективни данни.
- 20 пациенти, които са се подобрили при хомеопатично лечение и 20 контроли, съвпадащи по възраст, които не са се подобрили, са били изследвани за появата на остри инфекциозни заболявания с висока температура.
- Изчислено е съотношението между случаите на подобряване и развитието на остри инфекциозни заболявания, както и беше извършен корелационен анализ. Също така беше разработен двоичен логистичен регресионен модел, за да проучи появата на висока температура като предизвестие за подобрене.
- В това проучване случай-контрола, появата на остри инфекциозни заболявания с температура по време на проследяване при индивидуализирано хомеопатично лечение, беше свързано с подобрене на хроничното възпаление.

Предпечат

Първоначалното разрешение от Етичната комисия за събиране на данни беше за по-голям ретроспективен анализ на клинична база данни, включително 11 800 случая, както е описано в публикация за предпечат: <https://doi.org/10.22541/au.160269741.18547290/v1>

Настоящото проучване използва данни от гореспоменатата база данни, но за различен дизайн на изследването (проучване на случай-контрола) и неговият предпечат е наличен онлайн: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2083679/v1>, публикувано на 22 ноември 2022 г. По-късното изменение на анализа на данните от проучването не изисква конкретно допълнително одобрение от Етичен орган. Промените, направени в текущия ръкопис в сравнение с препринта, са както следва: Заглавието е променено от „Корелация“ на „Връзка“ между остри и хронични възпалителни състояния, изследване на случай-контрола. Резюме е структурирано и към хипотезата е добавена хомеопатичната парадигма. Добавено е допълнително пояснение относно критериите за включване/изключване, включително яснота относно значението на „хронично възпалително състояние“. Беше изяснено разрешението от Етичен орган, за да отрази естеството на първоначалното одобрение. Графиките в раздела Резултати на 20-те случая и контролите бяха премахнати, тъй като не допринасят за разбирането на констатациите. Статистическият анализ беше подобрен, заедно с изчисляването на съотношението на шансовете, беше изчислен Хи квадрат на Пирсън и беше извършен корелационен статистически анализ. Също беше разработен модел на двоична логистична регресия и описан в Резултати. Контекстът на хомеопатията беше добавен към заключенията.

Допълнителен материал

Допълнителна таблица S1. Корелация между състоянието на подобрене и появата на остри инфекции с висока температура по време на проследяването.

Допълнителна таблица S2. Резюме на модела.

Допълнителна таблица S3. Таблица за класификация.

Достъпност на данни и материали

Генерираните и/или анализирани сетове с данни по време на настоящото проучване, могат да бъдат писмено поискани от авторите.

Авторски принос

С.М., М.М., В.В., В.С., Е.С., Н.К., Д.Ч., Д.Т., Л.Й. и А.Й. бяха основните лекари, които събраха и анализираха данните. С.М. написа ръкописа и се погрижи за препратките. Дж.В. одобрява и гарантира труда. Всички автори прочетоха окончателната версия на ръкописа и одобриха изпращането му в списанието.

Финансиране

Няма.

Конфликт на интереси

Не се декларира.

Благодарности

Авторите благодарят на Анжум Варси, Амрита Белагаже и Пуджа Дамодар за оказаната техническа помощ.

Използвана литература

- 1 Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bull N Y Acad Med* 1971;47:303–322
- 2 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335–349
- 3 Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;6:1191–1197
- 4 Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev* 2020;39:337–340
- 5 Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 2017;31:1273–1288
- 6 Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Therm Biol* 2003;28:1–13
- 7 Shimazui T, Nakada TA, Walley KR, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care* 2020; 24:387
- 8 Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: a review. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:20
- 9 Wrotek S, LeGrand EK, Dzialuk A, Alcock J. Let fever do its job: the meaning of fever in the pandemic era. *Evol Med Public Health* 2020;9:26–35
- 10 Bhavani SV, Huang ES, Verhoef PA, Churpek MM. Novel temperature trajectory subphenotypes in COVID-19. *Chest* 2020;158: 2436–2439
- 11 Smith BJ, Price DJ, Johnson D, et al. Influenza with and without fever: clinical predictors and impact on outcomes in patients requiring hospitalization. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa268
- 12 Liu E, Lewis K, Al-Saffar H, et al. Naturally occurring hypothermia is more advantageous than fever in severe forms of lipopolysaccharide- and Escherichia coli-induced systemic inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R1372–R1383
- 13 Wrotek S, Sobocińska J, Kozłowski HM, Pawlikowska M, Jędrzejewski T, Dzialuk A. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *Int J Mol Sci* 2020;21:1393
- 14 Wrotek S, Jędrzejewski T, Nowakowska A, Kozak W. Glutathione deficiency attenuates endotoxic fever in rats. *Int J Hyperthermia* 2015;31:793–799

- 15 Perricone C, De Carolis C, Perricone R. Glutathione: a key player in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009;8:697–701
- 16 Mahesh S, Mallappa M, Habchi O, et al. Appearance of acute inflammatory state indicates improvement in atopic dermatitis cases under classical homeopathic treatment: a case series. *Clin Med Insights Case Rep* 2021;14:1179547621994103
- 17 Mahesh S, Jaggi L, Jaggi A, Tsintzas D, Vithoukas G. Individualised homeopathic therapy in ANCA-negative rapidly progressive necrotising crescentic glomerulonephritis with severe renal insufficiency—a case report. *J Med Life* 2019;12:49–55
- 18 Chabanov D, Tsintzas D, Vithoukas G. Levels of health theory with the example of a case of juvenile rheumatoid arthritis. *J Evid Based Integr Med* 2018;23:X18777995
- 19 Vithoukas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit* 2010;16:SR7–SR15
- 20 Wrotek S, Kamecki K, Kwiatkowski S, Kozak W. Cancer patients report a history of fewer fevers during infections than healthy controls. *J Pre Clin Res* 2009;3:31–35
- 21 Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models* 2020;32:27–33
- 22 Mastrangelo G, Fadda E, Milan G. Cancer increased after a reduction of infections in the first half of this century in Italy: etiologic and preventive implications. *Eur J Epidemiol* 1998;14:749–754
- 23 Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, Jeremias J, Ledger WJ. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:252–256
- 24 Luebke RW, Parks C, Luster MI. Suppression of immune function and susceptibility to infections in humans: association of immune function with clinical disease. *J Immunotoxicol* 2004; 1:15–24
- 25 Pana ZD, Farmaki E, Roilides E. Host genetics and opportunistic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1254–1264
- 26 Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)* 2020;12:9959–9981
- 27 Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections? *Front Physiol* 2021;11; 571416
- 28 Schmitt BD, Offit PA. Could fever improve COVID-19 outcomes? *Contemp Pediatr* 2020;37:8–9
- 29 Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes* 2020;44:1790–1792
- 30 Rajakariar R, Yaqoob MM, Gilroy DW. COX-2 in inflammation and resolution. *Mol Interv* 2006;6:199–207
- 31 Wang X, Ni L, Wan S, et al. Febrile temperature critically controls the differentiation and pathogenicity of T helper 17 cells. *Immunity* 2020;52:328–341.e5
- 32 Fisher DT, Vardam TD, Muhitch JB, Evans SS. Fine-tuning immune surveillance by fever-range thermal stress. *Immunol Res* 2010; 46:177–188