



Связь между острым и хроническим воспалительными состояниями: Исследование случай-контроль

Сима Махеш¹  Махеш Малаппа¹ Виталий Вакараш² Вираз Шах³
 Елена Сержантова⁴ Надежда Кубашева⁵ Дмитрий Чабанов⁴
 Дионисиос Тцинтзас⁶ Латика Джагги⁷ Атул Джагги⁷ Джордж Витулкас⁸

¹ Центр классической гомеопатии, Бангалор, Карнатака, Индия

² Кафедра нейронаук, Университет медицины и фармации “Юлиу Хатигану”, Клуж-Напока, Румыния

³ Гомеопатическая клиника Шах, Вастрапур, Ахмедабад, Индия

⁴ Новосибирский центр классической гомеопатии, Новосибирск, Россия

⁵ Клиника Надежды Кубашевой, Москва, Россия

⁶ Отделение ортопедии, больница общего профиля Этолоакарнания, Агринион, Греция

⁷ Центр классической гомеопатии НЗ, Насик, Махараштра, Индия

⁸ Отделение гомеопатии, Эгейский университет, Сирос, Греция

Корреспонденцию направлять по адресу: Seema Mahesh, MD, Centre for Classical Homeopathy, No 10, 6th Cross Road, Chandra Layout, Vijayanagar, Bangalore 560040, Karnataka, India (e-mail: bhatseema@hotmail.com; cfchmahesh@gmail.com).

Homeopathy 2024;113:239-244.

Аннотация

Сопутствующая лихорадка является отличительным признаком эффективного острого воспалительного ответа, который может быть нарушен при хронических воспалительных состояниях. «Теория континуума» предполагает, что возврат острых воспалительных состояний с высокой температурой предсказывает улучшение хронического заболевания во время лечения. Нашей целью было изучить результаты наблюдений, полученных в ходе классического гомеопатического лечения, указывающие на существование связи между хроническим воспалением и эффективным острым воспалением.

Методы. В исследовании случай-контроль были ретроспективно отобраны истории болезней пациентов с диагностированными хроническими воспалительными заболеваниями с минимальным сроком наблюдения в течение 6 месяцев, находившихся на гомеопатическом лечении, из гомеопатических медицинских учреждений Греции, Индии, Румынии и России. Было отобрано двадцать пациентов, у которых наступило улучшение на гомеопатическом лечении, и 20 пациентов того же возраста для контрольной группы, у которых не наступило улучшение. Было исследовано возникновение распространенных острых инфекционных заболеваний с лихорадкой в период наблюдения.

Результаты. Средний возраст пациентов и контрольной группы составил 28,4 (SD: 16,64) и 27,9 (SD: 17,19) лет соответственно. У 18/20 пациентов и 4/20 контрольных пациентов развились распространенные инфекционные заболевания с лихорадкой. Коэффициент V Крамера оказался равным 0,551 ($p < 0,01$), что указывает на то, что улучшение было больше у пациентов с лихорадкой, чем у пациентов без лихорадки.

Отношение шансов улучшения в отношении развития острых инфекционных заболеваний составил 36,0 (95% CL: 5,8 к 223,5). Модель бинарной логистической регрессии показала значительный вклад возникновения острых инфекций с лихорадкой в качестве предиктора улучшения при хронических воспалительных заболеваниях.

Ключевые слова

- ▶ воспаление
- ▶ лихорадка
- ▶ гомеопатия

получено
12 апреля 2023
принято после
редакции 5 октября
2023
Статья опубликована
онлайн 9 февраля 2024

DOI [https://doi.org/
10.1055/s-0043-1777119](https://doi.org/10.1055/s-0043-1777119).
ISSN 1475-4916.

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

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

Выводы. Классические гомеопатические клинические наблюдения указывают на связь между хроническим воспалительным статусом в организме и способностью к эффективному острому воспалению. В этом исследовании случай-контроль возникновения распространенных инфекций с лихорадкой на фоне лечения предвещало улучшение хронического воспалительного заболевания. Для подтверждения этого открытия необходимы дальнейшие более интенсивные исследования.

Введение

Лихорадка, неспецифическая реакция, является кардинальным признаком острого воспаления.¹ Иммунологические исследования продемонстрировали необходимость и важность лихорадки в эффективном остром воспалительном ответе против патогенных микроорганизмов.² Многие исследования показывают, что первоначальный ответ, включая лихорадку, необходим для последующего разрешения.^{3–6} В состояниях ослабленного иммунитета или при чрезмерном или недостаточном остром воспалении лихорадочный компонент, по-видимому, отсутствует или преуменьшен.^{7–11} Часто гипотермия, по-видимому, является защитной реакцией в таких случаях.¹² Ротек и соавторы предложили и исследовали идею о том, что способность повышать температуру зависит от уровня глутатиона в тканях. Они продемонстрировали, что более высокий, так и более низкий уровень глутатиона, подразумевающие минимальный и чрезмерный окислительные стрессы в организме соответственно, связаны с отсутствием возникновения лихорадки во время острого воспаления. Только при умеренных уровнях глутатиона организм способен вызывать лихорадку.^{13,14} Поэтому в хронически воспаленной системе, испытывающей чрезмерный окислительный стресс с измененными уровнями глутатиона¹⁵, лихорадка может не развиться во время инфекций. Однако с разрешением хронического воспаления эта способность может вернуться.^{16–18}

Витулкас и Карлино предложили «теорию континуума», в которой они подчеркивают важность высокой температуры как отличительного признака эффективной иммунной системы. Они предполагают, что отсутствие или преуменьшение этой реакции является признаком хронического воспалительного заболевания.¹⁹ Они также утверждают, что, когда хронические заболевания начинают улучшаться под воздействием гомеопатического лечения, возвращение простых острых заболеваний с высокой температурой является благоприятным прогностическим показателем. Это подразумевает возвращение способности к эффективному воспалительному ответу, который, как они утверждают, утрачивается во время хронического воспалительного состояния.

Это явление действительно наблюдалось у пациентов на гомеопатическом лечении.^{16,17} В серии случаев,

включающих атопический дерматит на гомеопатическом лечении, очищение кожи было тесно связано с повторным появлением острых инфекций с лихорадкой, которые отсутствовали с момента начала атопического дерматита. Контрольные группы (случаи атопического дерматита, не поддающиеся лечению гомеопатией) не показали возникновения острых инфекций с лихорадкой.¹⁶ Кроме того, в случае гломерулонефрита, негативного по антинейтрофильным цитоплазматическим антителам, пациент смог прекратить диализ на гомеопатической терапии. Это улучшение было связано с возвращением респираторной инфекции с лихорадкой, которая отсутствовала с момента манифестации почечной недостаточности.¹⁷ Подробное описание случая ювенильного ревматоидного артрита с 17-летним наблюдением показало, что у пациента были рецидивирующие острые инфекции, типичные для детского возраста до начала ревматоидного артрита. Временная шкала показывает отсутствие любых подобных острых заболеваний с лихорадкой до тех пор, пока состояние пациента не начало улучшаться на индивидуализированной классической гомеопатии. Рецидивы основного заболевания не наблюдались в течение длительного периода наблюдения.¹⁸ Некоторые другие ранее опубликованные исследования сообщали об отсутствии лихорадки на фоне хронических воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз и рак.^{20–22}

На основе этих исследований и теорий мы намеревались изучить это иммунологическое открытие на уровне клинических случаев: начало хронического воспалительного заболевания связано с уменьшением возникновения распространенных инфекционных заболеваний с лихорадкой. Мы выдвинули гипотезу, что возвращение такой инфекции и лихорадки в период лечения предвещает улучшение хронического заболевания.

Целью данного исследования было изучение того, существует ли такая связь между хроническим воспалительным состоянием (хроническим заболеванием) и способностью вызывать эффективную острую воспалительную реакцию во время инфекций, а также связано ли улучшение хронического воспалительного состояния (хронического заболевания) с усилением эффективной острой воспалительной реакции, сопровождающейся лихорадкой, как это наблюдалось в классической гомеопатической практике до сих пор.

Методы

Мы разработали исследование случай-контроль, включающее истории болезни случаев из нескольких гомеопатических медицинских учреждений, включая три центра в Индии, два в России и по одному центру в Греции и в Румынии. «Случаи» были определены как пациенты с диагнозом хронических воспалительных заболеваний, у которых наблюдалось значительное улучшение по сравнению с первичным приемом (согласно клинической оценке или лабораторным/рентгенологическим отчетам, в зависимости от случая) на гомеопатическом лечении с не менее чем 6-месячным отслеживанием. Пациенты из той же клинической базы данных с диагнозом хронических воспалительных заболеваний, которые не отреагировали на гомеопатическое лечение в течение как минимум 6 месяцев наблюдения, были отдельно отсортированы по возрасту. Из этого последнего списка для каждого из 20 случаев, где было улучшение, из соответствующего возрастного диапазона случайным образом был отобран соответствующий возрасту контроль.

Критерии включения были широкими, поскольку в предыдущих исследованиях это явление наблюдалось в большинстве хронических воспалительных заболеваний. Включенные случаи представляли собой глубокие хронические воспалительные заболевания (нейропсихиатрические, опорно-двигательного аппарата, ревматические, гормональные и метаболические расстройства/заболевания) с улучшением состояния, что измерялось либо соответствующими лабораторными или рентгенологическими исследованиями, либо, как в большинстве случаев, клинически через тяжесть симптомов и общее состояние пациента.

Мы собрали данные по возрасту, полу, основному диагнозу, сопутствующим заболеваниям, периоду наблюдения, улучшению хронического состояния и возникновению любых острых инфекционных заболеваний в период наблюдения с подробностями относительно высокой температуры для каждого случая с улучшением и каждого участника группы контроля.

Статистический анализ

Отношение шансов было рассчитано для изучения связи возникновения распространенных острых инфекций, сопровождающихся лихорадкой, с улучшением состояния при хроническом воспалительном заболевании (хотя это не следует интерпретировать как причинный фактор возвращения острых инфекций). Корреляционная статистика была выполнена для той же связи, и была разработана бинарная логистическая регрессионная модель для проверки фактора влияния острых инфекций, сопровождающихся лихорадкой, на улучшение состояния при хроническом воспалительном заболевании.

Этическое одобрение

Первоначальное исследование было одобрено Комитетом по этике исследований Центра классической гомеопатии, Бангалор, Индия, с отказом от согласия пациента. Номер одобрения — PP/AS/01/19-20. Более позднее исследование, меньшее по размеру, с теми же данными, как сообщается в настоящей статье, не требовало дополнительного этического одобрения.

Результаты

Данные были собраны у 40 пациентов, 20 из которых были случаями с улучшением, а 20 — контрольные. Основной переменной, на которую обращалось внимание, было состояние улучшения состояния пациентов относительно возникновения острых инфекций с лихорадкой в течение периода наблюдения.

Характеристики случаев и контролей приведены в ►Таблице 1. Средний возраст случаев и контролей составил 28,4 (стандартное отклонение [SD]: 16,64) и 27,9 (SD: 17,19) лет соответственно. Средний возраст всей выборки составил 28,15 лет (SD: 16,76).

При сравнении улучшения и отсутствия улучшения относительно возникновения лихорадки и отсутствия лихорадки (►Таблица 2) было отмечено, что из 20 пациентов, которых мы выбрали как демонстрирующих улучшение, у 90% (N ¼ 18) была лихорадка в течение периода наблюдения, тогда как у 10% (N ¼ 2) лихорадка не развилась. Что касается пациентов из контрольной группы, то у 80% (N ¼ 16) не было лихорадки, и только у 20% (N ¼ 4) была лихорадка. Значение Хи-квадрат Пирсона оказалось значимым (19,798; $p < 0,01$), что указывает на то, что наличие лихорадки значительно различалось при улучшении и отсутствии улучшения.

Было рассчитано отношение шансов улучшения при возникновении острых инфекций с лихорадкой, которое составило 36,0 (95% доверительный интервал [ДИ]: от 5,8 до 223,5), что указывает на сильную связь между улучшением хронических воспалительных состояний и рецидивом острых инфекций, сопровождающихся лихорадкой.

Корреляционная статистика была рассчитана для статуса улучшения у пациентов и возникновения острых инфекций с лихорадкой в период наблюдения (►Дополнительная таблица S1, доступна только онлайн). Коэффициент V Крамера составил 0,551 ($p < 0,01$), что указывает на то, что существует значимая умеренная положительная связь между статусом улучшения и наблюдением возникновением лихорадки в период наблюдения. Это означает, что улучшение было немного больше среди пациентов с лихорадкой, чем среди пациентов без лихорадки.

Таблица 1 Характеристики участников

Характеристики	Случаи	Контроль
Количество пациентов	20	20
Средний возраст	28.4 лет (SD: 16.64)	27.9лет (SD: 17.19)
Мужчины: Женщины	8:12	10:10
Статус улучшения	Улучшение	Нет улучшения
Распространенные острые инфекции в период наблюдения	18	4
Лихорадка во время острой инфекции	18	4

Сокращение: SD, standard deviation (стандартное отклонение).

Таблица 2 Перекрестная таблица между статусом улучшения и возникновением лихорадки в период наблюдения

Статус улучшения	Возникновение лихорадки в период наблюдения		Всего
	Лихорадка возникла	Лихорадка не возникла	
Улучшения нет	4 (20%) Остаточное значение χ^2 –2.1	16 (80%) Остаточное значение χ^2 2.3	20 (100%)
Улучшение	18 (90%) Остаточное значение χ^2 2.1	2 (10%) Остаточное значение χ^2 –2.3	20 (100%)
Всего (N χ^2 40)	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)
Хи-квадрат Пирсона	Значение χ^2 19.798	df χ^2 1	p < 0.01

Примечание: Перекрестные таблицы двух уровней улучшения (улучшения нет и улучшение есть) против двух уровней наблюдений возникновения лихорадки в период наблюдения (возникла и не возникла). Значение критерия Хи-квадрат Пирсона оказалось значимым (значение χ^2 19,798; p < 0,01), что указывает на то, что распределение случаев значительно отличается между статусом улучшения и наблюдением возникновения лихорадки. Df, degree of freedom - степень свободы.

Была выполнена бинарная логистическая регрессионная модель, в которой статус улучшения был зависимой переменной, а возникновение острой инфекции, сопровождающейся лихорадкой, — предиктором (►Дополнительная таблица S2, доступна только онлайн). Значение R-квадрата Кокса и Снелла составило 0,424, а значение R-квадрата Нагелькерке составило 0,565, что указывает на то, что вариация в статусе улучшения от 42,4% до 56,6% может быть объяснена наличием лихорадки.

Общая процентная точность классификации состояния улучшения после добавления лихорадки в качестве объясняющей переменной составила 85%, что выше ожидаемых 50% по нулевой модели (►Дополнительная таблица S3, доступна только онлайн).

Дискуссия

Наблюдения из классической гомеопатической практики легли в основу нашей гипотезы. Мы исследовали, связано ли хроническое воспалительное заболевание со снижением частоты возникновения распространенных инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, и указывает ли возвращение таких инфекции в сочетании с лихорадкой в процессе лечения на улучшение указанного хронического заболевания. Результаты этого исследования случай-контроль добавляют доказательства в поддержку этой гипотезы. Ранее опубликованные исследования показали, что восприимчивость к распространенным патогенам связана с более здоровой иммунной системой, чем у тех, кто восприимчив к оппортунистическим и резистентным патогенам.^{23–26} Они также указывают, что здоровая иммунная система способна вырабатывать полноценный ответ для нейтрализации патогена и восстановления гармонии в тканях.⁹ Ослабленная иммунная система не способна на такую реакцию. Может наблюдаться сниженная или агрессивная реакция, вызывающая повышенную вирусную нагрузку и гипервоспаление, что может даже привести к смерти хозяина, чему есть недавние многочисленные доказательства во время пандемии коронавирусной инфекции 2019 года. Было замечено, что люди с хроническими воспалительными заболеваниями, как правило, давали агрессивный ответ с цитокиновым штормом, пагубным для хозяина.^{27–29}

Однако это не относится к большинству людей, у которых не было хронических заболеваний. Это согласуется с выводами Ротека и соавторов: именно в диапазоне умеренного окислительного стресса (измеряемого количеством глутатиона) организм повышает температуру. Они обнаружили, что в среде чрезмерного окислительного стресса, как бывает при хроническом воспалительном заболевании, температура губительна для хозяина, и тенденция заключается в том, чтобы не повышать

температуру.^{13,14} И в таком случае организм отдает предпочтение гипотермии как защитному механизму.^{12–14}

Мы обнаружили, что пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями могли выдержать острую воспалительную реакцию с лихорадкой только в то время, когда у них наблюдалось клиническое улучшение их хронического состояния. Случаи, в которых не наблюдалось улучшения, редко демонстрировали какую-либо острую воспалительную реакцию с лихорадкой.

И здесь встает уместный вопрос о необходимости более глубокого научного исследования, чтобы получить руководство для клинической практики. Какова роль острой воспалительной реакции в сохранении эффективности иммунной системы? И не ставим ли мы под угрозу эффективность, вмешиваясь в острую реакцию во время инфекций? Многие исследователи задавали тот же вопрос, особенно в контексте разрешения воспаления.³⁰ Процесс острого воспаления является строго организованным, и многие факторы, которые активируются на начальном этапе, включая цитокины и ферменты ЦОГ и ЛОГ, играют свою роль в дальнейшем разрешении воспаления и установлении гомеостаза.^{2–5,31,32} Было показано, что особенно лихорадка необходима для активации всех этих компонентов, и возникает вопрос, не препятствует ли непреднамеренно прерывание лихорадочной реакции разрешению, поддерживая хроническое воспаление.^{2,32}

С помощью этого исследования мы можем усилить связь между разрешением хронического воспаления и возвращением способности повышать температуру и вызывать острый воспалительный ответ. Однако, является ли верным обратное, а именно, что потеря способности острого воспалительного ответа является признаком развития хронического воспаления, еще предстоит изучить.

В нашем исследовании есть несколько ограничений, главным из которых является отсутствие соответствия заболеваний между случаями и контролями. Случаи были в основном редкими нейропсихиатрическими/опорно-двигательными расстройствами, для которых было трудно найти соответствующий контроль. Поэтому мы включили хронические воспалительные заболевания у пациентов соответствующего возраста в качестве контроля. Это может повлиять на интерпретацию ответа в некоторой степени. Однако цель была очень широкой, включая все хронические воспаления как основное явление и его связь с эффективным острым воспалением. Поэтому смещение, возникающее из-за отсутствия соответствия заболеваний, незначительно. Наше исследование было небольшим, так как критерии включения и сведения, доступные в историях болезни, повлияли на то, что у отбора участников были стесненные рамки. Мы не рассматривали какое-то одно хроническое заболевание, поскольку количество случаев было бы еще более ограничено, учитывая узкоспециализированный профиль, такой как гомеопатия. Кроме того, мы признаем, что может быть смещение отбора, поскольку пациенты были только из гомеопатических медицинских учреждений. И было бы интересно посмотреть, наблюдается ли такая же тенденция у пациентов, состояние которых улучшается на лечении в конвенциональной медицине.

Это исследование является предварительным поисковым исследованием этой модели исключительности острых и хронических воспалительных состояний, и обобщаемость ограничена, поскольку исследование не имеет достаточной мощности. Тем не менее, наши результаты дают веские основания для дальнейшего изучения этой связи между острым и хроническим воспалением, чтобы давать информацию для клинической практики и разработки дальнейшей политики.

Заключение

Было изучено классическое гомеопатическое клиническое наблюдение, что существует связь между хроническим воспалительным статусом в организме и способностью устанавливать острую воспалительную защиту с высокой температурой во время распространенных инфекций. В этом исследовании случай-контроль возвращение распространенных инфекций, сопровождающихся лихорадкой, во время лечения предвещало улучшение хронического воспалительного заболевания. Подтверждение этой связи между острыми и хроническими воспалительными состояниями потребует исследований с большим размером выборки.

Основные положения

- Лихорадка является характерным признаком эффективной острой воспалительной реакции, которая может быть нарушена при хронических воспалительных состояниях.
- «Теория континуума» предполагает, что возвращение острых воспалительных состояний с высокой температурой во время лечения предвещает улучшение течения хронических заболеваний.
- В исследовании случай-контроль ретроспективно отбирались пациенты с диагнозом хронических воспалительных заболеваний, которые находились на гомеопатическом лечении не менее 6 месяцев.
- 20 пациентов, состояние которых улучшилось на гомеопатическом лечении, и 20 человек из контрольной группы лиц того же возраста, у которых не наступило улучшения, были обследованы на предмет возникновения распространенных острых инфекционных заболеваний с лихорадкой.
- Было рассчитано отношение шансов улучшения в отношении развития острых инфекционных заболеваний и был проведен корреляционный анализ. Также была разработана бинарная логистическая регрессионная модель для понимания возникновения лихорадки как предиктора улучшения.
- В этом исследовании случай-контроль возникновение распространенных острых инфекционных заболеваний с лихорадкой в период наблюдения на индивидуализированном гомеопатическом лечении было связано с улучшением хронического воспалительного состояния.

Препринт

Первоначальное этическое разрешение на сбор данных было получено для более масштабного ретроспективного анализа клинической базы данных, включающей 11 800 случаев, как описано в публикации препринта:

<https://doi.org/10.22541/au.160269741.18547290/v1>

В настоящем исследовании использовались данные из вышеуказанного репозитория для другого дизайна исследования (исследование случай-контроль), и его препринт доступен в Интернете:

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2083679/v1>,

опубликовано 22 ноября 2022 года. Более позднее изменение анализа данных исследования не требовало специального дополнительного этического одобрения. Изменения, внесенные в текущую рукопись по сравнению с препринтом, были следующими: Название было изменено с «Корреляция» на «Связь» между острыми и хроническими воспалительными состояниями, исследование случай-контроль. Аннотация структурирована, и гомеопатическая парадигма была добавлена к гипотезе. Было добавлено дополнительное разъяснение критериев включения/исключения, включая ясность значения «хронического воспалительного состояния». Заявления об этическом одобрении были разъяснены, чтобы отразить характер первоначального одобрения. В разделе «Результаты» графики 20 случаев и контролей были удалены, поскольку они не способствовали пониманию результатов. Статистический анализ был доработан, наряду с расчетом отношения шансов, и был рассчитан Хи-квадрат Пирсона, а также был выполнен корреляционный статистический анализ. Также в разделе «Результаты» была разработана и описана бинарная логистическая регрессионная модель. К выводам был добавлен гомеопатический контекст.

Дополнительные материалы

Дополнительная таблица S1. Корреляция между статусом улучшения и возникновением острых инфекций, сопровождающихся лихорадкой в период наблюдения.

Дополнительная таблица S2. Краткое описание модели.

Дополнительная таблица S3. Таблица классификации.

Доступность материалов и данных

Наборы данных, созданные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, можно запросить, написав авторам.

Вклад авторов

С.М., М.М., В.В., В.Ш., Е.С., Н.К., Д.Ч., Д.Т., Л.Д. и А.Д. были основными врачами, которые собирали и анализировали данные. С.М. написала рукопись и занималась ссылками. Д.В. является ответственным за утверждение и согласование, а также поручителем работы. Все авторы прочитали окончательную версию рукописи и одобрили ее отправку в журнал.

Финансирование

Отсутствует.

Конфликт интересов

Не заявлен.

Благодарности

Авторы благодарят Anjum Warsi, Amritha Belagaje и Pooja Dhamodar за оказанную техническую помощь.

Список литературы

- 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, Vithoukias 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, Vithoukias G. Levels of health theory with the example of a case of juvenile rheumatoid arthritis. *J Evid Based Integr Med* 2018;23:X18777995
- 19 Vithoukias 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