Prof. dr hab. med. Janusz Andres
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJCM
ul. Kopernika 40, 31-501 Kraków
www.anestezjologia.wl.cm.uj.edu.pl

Kraków 7 wrzesień 2026 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Mateusza Zachury

„Wybrane aspekty diagnostyki ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu krwawienia podpajęczynówkowego u pacjentów leczonych na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii”

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Łukasz J. Krzych
Promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Pluta

Podstawa prawna oceny: art. 187 ust. 1–4 oraz art. 191 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jedn. Dz.U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.)

1. Przedmiot i podstawa recenzji

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska lek. Mateusza Zachury, przygotowana w Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach. Ocenę sporządzono na podstawie pełnego egzemplarza rozprawy, dołączonych publikacji i oświadczeń współautorów, z uwzględnieniem wymagań ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Zgodnie z art. 187 ust. 1 ustawy rozprawa doktorska powinna prezentować ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Jej przedmiotem powinno być oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (art. 187 ust. 2), a dopuszczalną formą jest między innymi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (art. 187 ust. 3). Ocena recenzencka koncentruje się zatem na wartości problemu naukowego, spójności cyklu, jakości metod, wiarygodności wnioskowania, oryginalności wyników oraz możliwym do wyodrębnienia wkładzie Doktoranta.

2. Znaczenie podjętej problematyki

Krwawienie podpajęczynówkowe jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, w którym o wyniku leczenia decydują nie tylko następstwa pierwotnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, lecz także powikłania ogólnoustrojowe. Szczególne znaczenie ma ostra niewydolność oddechowa, której mechanizm u chorego w stanie krytycznym z powodów neurologicznych może obejmować współistniejące komponenty: neurogenną, zapalną, kardiogenną i infekcyjną. Ich rozróżnienie ma praktyczne konsekwencje dla strategii leczenia w tym szczególnie płynoterapii, monitorowania krążenia, wentylacji mechanicznej oraz antybiotykoterapii.

Temat rozprawy jest aktualny i ważny dla anestezjologii, intensywnej terapii u chorych neurologicznych. Doktorant podjął dwa uzupełniające się zagadnienia: wczesne różnicowanie kardiogennego i niekardiogennego fenotypu ostrej niewydolności oddechowej przy użyciu metanefryny oznaczanej w moczu oraz ocenę częstości i etiologii zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną. Pierwsze zagadnienie dotyczy wczesnej fazy odpowiedzi ogólnoustrojowej po krwawieniu, drugie – późniejszych następstw leczenia respiratorem i ekspozycji na środowisko oddziału intensywnej terapii. Takie ujęcie tworzy logiczną oś łączącą mechanizmy niewydolności oddechowej zmieniające się w czasie hospitalizacji.

3. Charakterystyka formalna i konstrukcja rozprawy

Rozprawa liczy 78 stron i ma formę spójnego tematycznie cyklu dwóch opublikowanych artykułów naukowych, poprzedzonego syntetycznym opracowaniem w języku polskim. Zawiera wykaz publikacji, wykaz skrótów, spis tabel i rycin, wstęp, cele pracy, opis materiału i metod, informację o stanowisku Komisji Bioetycznej, analizę statystyczną, wyniki, ich podsumowanie i dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia w językach polskim i angielskim, pełne teksty publikacji oraz oświadczenia o wkładzie współautorów. W części syntetycznej zamieszczono 8 tabel, 5 rycin i 42 pozycje piśmiennictwa.

Na cykl składają się: (1) prospektywne, jednoośrodkowe badanie pilotażowe dotyczące wartości stężenia metanefryny w moczu w różnicowaniu fenotypu ostrej niewydolności oddechowej, opublikowane w 2026 r. w „Journal of Clinical Medicine", oraz (2) retrospektywne badanie jednoośrodkowe dotyczące VAP u chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym, opublikowane w 2023 r. w „Medical Studies/Studia Medyczne". Według danych podanych w rozprawie łączny współczynnik wpływu publikacji wynosi 3,4, a łączna punktacja ministerialna 280 punktów.

Układ pracy jest przejrzysty, a związek tematyczny artykułów dostatecznie wykazany. Streszczenia w języku polskim i angielskim spełniają wymaganie formalne art. 187 ust. 4 ustawy. Pewnym mankamentem redakcyjnym jest nierównomierny poziom opracowania językowego: występują literówki, niejednolity zapis jednostek i wartości p, sporadyczne błędy w nazwach angielskich oraz różnice między opisem syntetycznym a tekstami artykułów. Nie obniża to zasadniczej wartości naukowej rozprawy, lecz przed udostępnieniem ostatecznej wersji zasadne byłoby przeprowadzenie korekty redakcyjnej.

4. Cele pracy i spójność cyklu publikacji

Doktorant sformułował trzy cele: ocenę przydatności stężenia metanefryny w dobowej zbiórce moczu jako wczesnego biomarkera różnicującego fenotyp ostrej niewydolności oddechowej; ocenę zależności pomiędzy aktywacją układu współczulnego a nasileniem zaburzeń oddychania, stężeniem mleczanów i markerami stanu zapalnego; oraz ocenę częstości i profilu mikrobiologicznego VAP. Cele są jasne i odpowiadają zawartości obu publikacji. Pierwsze dwa realizuje badanie prospektywne, trzeci – badanie retrospektywne.

Spójność cyklu nie wynika wyłącznie ze wspólnej populacji chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym. Obie publikacje dotyczą diagnostyki odmiennych, lecz klinicznie nakładających się mechanizmów zaburzeń oddechowych w OAiIT. Za uzasadnione uznaję przedstawienie ich jako cyklu opisującego ewolucję ryzyka od wczesnej dysfunkcji sercowo-płucnej do powikłań infekcyjnych związanych z wentylacją mechaniczną.

5. Ocena materiału i metod

5.1. Badanie prospektywne – metanefryna i fenotyp ARF

Pierwsza publikacja przedstawia prospektywne, siedmiodniowe badanie jednoośrodkowe. Spośród 35 początkowo włączonych chorych analizą objęto 18 pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym i wskaźnikiem oksygenacji poniżej 300 mmHg; 14 zakwalifikowano do fenotypu niekardiogennego, a 4 do kardiogennego. Na uwagę zasługują: prospektywne gromadzenie danych, seryjne pobieranie materiału, szeroki panel biomarkerów, ujednolicony sposób postępowania hemodynamicznego oraz próba połączenia parametrów oddechowych, zapalnych i sercowych.

Najważniejszym ograniczeniem jest bardzo mała liczebność próby, a zwłaszcza grupy kardiogennej. Klasyfikację fenotypu oparto głównie na jednoczesnym wzroście hs-TnI, CK-MB i NT-proBNP, przy braku pełnego badania echokardiograficznego i inwazyjnej oceny hemodynamicznej. Rozwiązanie to jest zrozumiałe w realiach badania pilotażowego, ale nie stanowi bezspornego standardu referencyjnego i może prowadzić do nieprawidłowej klasyfikacji fenotypów mieszanych. Podwyższenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego nie jest bowiem równoznaczne z wykazaniem, że dominującą przyczyną obrzęku płuc i hipoksemii jest wzrost ciśnienia hydrostatycznego.

Dodatkowo oznaczanie stężenia metanefryny w ramach dobowej zbiórki moczu rodzi pytanie o praktyczną „wczesność" wyniku oraz o wpływ diurezy i rozcieńczenia moczu. W rozprawie podano stężenie w ng/ml, bez opisania normalizacji do kreatyniny lub raportowania całkowitego wydalania na dobę. W przyszłych badaniach warto porównać dobowe wydalanie, stężenie w próbce punktowej oraz wynik skorygowany o kreatyninę, a także określić czas uzyskania wyniku możliwy do zaakceptowania w decyzjach klinicznych.

W części syntetycznej przy kwalifikacji fenotypu niekardiogennego przywołano definicję ARDS z 2012 r., natomiast w opublikowanym artykule zastosowano globalną definicję z 2024 r. Rozbieżność ta wymaga wyjaśnienia i ujednolicenia, ponieważ zmiana definicji wpływa na kryteria rozpoznania oraz rolę ultrasonografii płuc. Podobnie niejednoznacznie opisano aspekt bioetyczny: część syntetyczna mówi o braku konieczności uzyskania zgody w badaniach obserwacyjnych, podczas gdy publikacja podaje uzyskanie pozytywnej zgody Komisji Bioetycznej. Numery i daty decyzji zostały zamieszczone, lecz charakter stanowiska komisji powinien być nazwany konsekwentnie.

5.2. Badanie retrospektywne – VAP

Druga publikacja obejmuje retrospektywną analizę 58 chorych leczonych w latach 2019–2021. Warunkiem włączenia do zasadniczej analizy było wykonanie badania mikrobiologicznego dolnych dróg oddechowych przy przyjęciu; materiał taki był dostępny u 47 pacjentów. Rozpoznanie VAP oparto na kryteriach CDC oraz wynikach badań obrazowych, klinicznych i mikrobiologicznych. Mocną stroną jest szczegółowa charakterystyka mikrobiologiczna materiału pobranego przy przyjęciu i w czasie pobytu oraz zestawienie jej z momentem rozpoznania VAP.

Ograniczenia wynikają z retrospektywnego i jednoośrodkowego projektu, selekcji chorych zależnej od dostępności badania mikrobiologicznego, braku jednolitego protokołu wykonywania bronchoskopii i pobierania materiału oraz braku niezależnej weryfikacji rozpoznania VAP. Liczba

przypadków VAP wyniosła 9, dlatego estymacje ryzyka są nieprecyzyjne. Przedziały ufności dla śmiertelności na OIT i śmiertelności wewnątrzszpitalnej obejmują wartość 1, a zatem dane wskazują na kierunek zależności, lecz nie uprawniają do wniosku o statystycznie potwierdzony wzrost ryzyka zgonu. Także obserwacja, że 3 z 9 przypadków wczesnego VAP wywołały patogeny wielolekooporne, ma znaczenie dla lokalnej polityki antybiotykowej, ale nie powinna być bez walidacji uogólniana na inne ośrodki.

5.3. Analiza statystyczna

Dobór podstawowych metod statystycznych jest opisany i co do zasady adekwatny do rodzaju danych. Doktorant zastosował testy nieparametryczne, korelację rang Spearmana, analizę ilorazu szans oraz krzywe ROC. Szczególnej ostrożności wymaga jednak interpretacja korelacji R = −1,0 oraz R = 1,0 w grupie liczącej czterech pacjentów. Matematycznie doskonała korelacja w tak małej próbie może powstać wskutek uporządkowania zaledwie kilku obserwacji i nie świadczy o stabilności efektu. Podobnie bardzo wysokie AUROC dla metanefryny powinno być traktowane jako wynik hipotezotwórczy. Pozytywnie oceniam, że w artykule Doktorant wyraźnie wskazał ryzyko nadmiernego dopasowania i potrzebę walidacji wieloośrodkowej.

6. Ocena wyników, dyskusji i wniosków

W badaniu prospektywnym fenotyp kardiogenny wiązał się z niższym wskaźnikiem oksygenacji i niemal czterokrotnie wyższym stężeniem metanefryny przy przyjęciu, natomiast fenotyp niekardiogenny – z wyższym stężeniem IL-6. Stężenie metanefryny w pierwszej dobie wykazało wysoką zdolność rozróżniania grup w analizie ROC, nie potwierdzono jednak jego wartości prognostycznej dla śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Są to wyniki interesujące, biologicznie wiarygodne i potencjalnie użyteczne, lecz ze względu na liczebność i sposób fenotypowania należy je traktować jako wstępne.

W badaniu retrospektywnym VAP rozpoznano u 9 z 47 ocenianych chorych, z medianą czasu rozpoznania 3,5 dnia. Wyniki wskazują, że kolonizacja stwierdzona przy przyjęciu tylko częściowo odpowiadała późniejszej etiologii zakażenia oraz że patogeny wielolekooporne mogą występować także we wczesnym VAP. Praktyczną wartością badania jest zwrócenie uwagi na potrzebę korzystania z lokalnej mapy mikrobiologicznej i unikania automatycznego utożsamiania wczesnego VAP z etiologią wielolekowrażliwą.

Dyskusja jest obszerna, osadzona w piśmiennictwie i pokazuje znajomość patofizjologii osi mózg–serce i mózg–płuca. Doktorant nie pomija podstawowych ograniczeń badań. Szczególnie wartościowe jest potraktowanie metanefryny jako biomarkera wymagającego walidacji, a nie gotowego testu do rutynowego wdrożenia. Mniej przekonujący jest fragment sugerujący, że sam profil metanefryny i markerów sercowych mógłby bezpośrednio uzasadniać restrykcję płynową lub utrzymywanie euwolemii. Takie zalecenie powinno pozostać hipotezą badawczą i wymaga uwzględnienia pełnej oceny hemodynamicznej, perfuzji mózgowej i ryzyka opóźnionego niedokrwienia mózgu.

Cztery końcowe wnioski są zasadniczo zgodne z uzyskanymi wynikami. Wniosek o przydatności metanefryny powinien być jednak rozumiany jako przydatność wykazana w badaniu pilotażowym, wymagająca potwierdzenia. Sformułowanie o częstym udziale patogenów wielolekoopornych w VAP należy odnosić do lokalnej kohorty i małej liczby zdarzeń. Zastrzeżenia te nie podważają wartości badań, lecz wyznaczają właściwe granice ich interpretacji.

7. Oryginalność i wkład Doktoranta

Za najbardziej oryginalny element rozprawy uznaję prospektywną ocenę metanefryny w moczu jako potencjalnego markera różnicującego fenotyp ostrej niewydolności oddechowej po krwawieniu podpajęczynówkowym oraz powiązanie jej z parametrami oksygenacji, stężeniem mleczanów i markerami zapalnymi. Badanie ma charakter pilotażowy, ale przedstawia własne dane i formułuje sprawdzalną hipotezę dla większych badań. Druga publikacja wnosi dane o lokalnej epidemiologii VAP i pokazuje ograniczoną zgodność kolonizacji przy przyjęciu z późniejszą etiologią zapalenia płuc.

Doktorant jest pierwszym i korespondencyjnym autorem pierwszej publikacji oraz drugim autorem publikacji drugiej. Z dołączonych oświadczeń wynika, że w obu pracach uczestniczył w tworzeniu koncepcji, zbieraniu i opracowaniu danych, analizie statystycznej, analizie piśmiennictwa i wyników oraz przygotowaniu i korekcie manuskryptów. W pierwszej publikacji wykonał również formalną analizę danych i wizualizację. Zakres tych prac pozwala uznać jego wkład za istotny, merytorycznie wyodrębniony i odpowiadający wymaganiu samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, mimo zespołowego charakteru obu artykułów.

8. Najważniejsze uwagi i pytania do Doktoranta

Wskazane ograniczenia nie mają charakteru dyskwalifikującego. Stanowią natomiast podstawę do pogłębionej dyskusji podczas obrony. Proszę Doktoranta o odniesienie się do następujących pytań:

1. Jak Doktorant ocenia ryzyko błędnej klasyfikacji kardiogennego i niekardiogennego fenotypu ARF, jeżeli punktem odniesienia był przede wszystkim panel biomarkerów sercowych, bez pełnej echokardiografii i inwazyjnej oceny hemodynamicznej? Jak należałoby klasyfikować fenotypy mieszane?
2. Czy dobowa zbiórka moczu zapewnia wynik dostatecznie szybko, aby rzeczywiście wpływać na wczesne decyzje terapeutyczne? Czy w badaniu walidacyjnym należałoby analizować całkowite wydalanie metanefryny na dobę, normalizację do kreatyniny lub próbkę punktową?
3. Jak należy interpretować korelacje R = ±1,0 uzyskane w grupie czterech pacjentów i jak Doktorant zaprojektowałby wieloośrodkową walidację metanefryny: pod względem liczebności próby, standardu referencyjnego fenotypowania oraz walidacji punktu odcięcia?
4. Która definicja ARDS była ostatecznie stosowana do kwalifikacji chorych – berlińska z 2012 r. czy globalna z 2024 r. – i czy zastosowanie odmiennej definicji mogłoby zmienić skład grupy niekardiogennej?
5. Jakie praktyczne zmiany w empirycznej antybiotykoterapii lub nadzorze mikrobiologicznym można uzasadnić na podstawie trzech przypadków VAP wywołanych przez patogeny wielolekooporne, aby nie doprowadzić do nadmiernego stosowania antybiotyków o szerokim spektrum?

9. Ocena spełnienia wymagań ustawowych

Kryterium	Ocena	Wniosek

Kryterium	Ocena	Wniosek
Art. 187 ust. 1 – ogólna wiedza teoretyczna	Rozprawa i dyskusja wyników potwierdzają znajomość patofizjologii powikłań sercowo-płucnych po SAH, diagnostyki ARF, wentylacji mechanicznej oraz epidemiologii VAP.	**Spełnione**
Art. 187 ust. 1 – samodzielne prowadzenie pracy naukowej	Zakres udokumentowanego wkładu obejmuje koncepcję, gromadzenie i analizę danych, statystykę, interpretację oraz przygotowanie publikacji; Doktorant jest pierwszym autorem kluczowego badania.	**Spełnione**
Art. 187 ust. 2 – oryginalne rozwiązanie problemu naukowego	Własne dane wskazują na potencjał metanefryny w różnicowaniu fenotypu ARF oraz opisują lokalną etiologię wczesnego VAP; wyniki są oryginalne, choć wymagają walidacji.	**Spełnione**
Art. 187 ust. 3–4 – dopuszczalna forma i streszczenia	Rozprawę stanowi zbiór dwóch opublikowanych, powiązanych tematycznie artykułów, z syntetycznym opracowaniem, streszczeniem polskim i angielskim oraz oświadczeniami współautorów.	**Spełnione**

10. Konkluzja

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Mateusza Zachury stwierdzam, że przedstawia ona aktualny i istotny problem naukowy, zawiera oryginalne wyniki badań własnych, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w dyscyplinie nauki medyczne oraz jego umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wskazane przeze mnie ograniczenia – przede wszystkim mała liczebność badania pilotażowego, sposób fenotypowania ARF i ograniczenia analizy retrospektywnej – wyznaczają zakres ostrożnej interpretacji, lecz nie podważają osiągnięcia celu naukowego rozprawy.

Uważam, że rozprawa pt. „Wybrane aspekty diagnostyki ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu krwawienia podpajęczynówkowego u pacjentów leczonych na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii" spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wnoszę zatem o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. Mateusza Zachury do publicznej obrony.

Podpis jest prawidłowy
Dokument podpisany przez Janusz Czesław Andres
Data: 2026.09.07 14:14:[illegible] CEST

.....

[podpis recenzenta]