Irina Griķe (Rudaka)

ORCID 0000-0002-6056-0179

# Bieži un reti ģenētiskie varianti pacientiem ar ātriju fibrilāciju un to ietekme uz slimības klīnisko gaitu

Promocijas darbs – disertācija – zinātnes doktora grāda "zinātnes doktors (*Ph. D.*)" iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Promocijas darba vadītāji:

*Ph. D.* profesors **Oskars Kalējs**,
Rīgas Stradiņa universitāte,
Iekšķīgo slimību katedra, Latvija

*Ph. D.* **Linda Gailīte**,
Rīgas Stradiņa universitāte,
Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija

Rīga, 2026

Pētījums veikts ar projekta Nr. 5.2.1.1.i.0/2/24/I/CFLA/005
“RSU iekšējā un RSU ar LSPA ārējā konsolidācija”
doktorantūras granta atbalstu

Pētījums veikts ar projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/004
“Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā” atbalstu

Promocijas darbs veikts ar Latvijas Zinātnes padomes
Fundamentālo un lietišķo pētījumu projekta Nr. lzp-2021/1-0253 atbalstu

Promocijas darbs veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes
Doktorantūras studiju granta atbalstu

# Anotācija

Ātriju fibrilācija (ĀF) ir visbiežākā aritmija un tā būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti un ilgumu, kā arī veicina vairāku sarežģījumu attīstību un veido lielu slogu medicīnas aprūpei. Parasti ĀF attīstās gados vecākiem cilvēkiem ar riska faktoriem, bet ap 10% gadījumu aritmija manifestējas agrīni bez provocējošiem faktoriem. Pēdējo gadu laikā literatūrā pieaug informācijas apjoms un pierādījumi ģenētisko faktoru asociācijai ar ĀF un tās klīnisko gaitu.

Promocijas darbs "Bieži un reti ģenētiski varianti pacientiem ar ātriju fibrilāciju un to ietekme uz slimības klīnisko gaitu" ir pirmais pētījums, kas analizē ģenētisko faktoru nozīmi ĀF attīstībā, ārstēšanas efektivitātē, tai skaitā sarežģījumu attīstībā Latvijas pacientiem. Pētījuma mērķis bija identificēt ĀF ģenētiskos riska faktorus un izvērtēt to ietekmi uz slimības klīnisko gaitu un ārstēšanas efektivitāti.

Lai sasniegtu mērķi, pētījumā tika iekļauti 259 ĀF pacienti (starp tiem 54 jaunāki par 65 gadiem, bez ĀF attīstības riska faktoriem) un 108 kontroles grupas indivīdi no Latvijas kohortas. Papildus tika atlasīti 107 gados jauni ĀF pacienti bez riska faktoriem no *UK Biobank* datubāzes. Tika veikta astoņu biežu variantu genotipēšana pētījumā un kontroles grupā Latvijas kohortā, kā arī, iekļaujot visu variantu vērtību, tika aprēķināta poligēna riska skala. Gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem tika veikta eksoma sekvencēšana un analizēti 349 ar sirds slimībām asociētie gēni. Gadījumā, ja tika atklāts patogēns vai ticami patogēns rets variants, tika veikta sirds magnētiskā rezonanse, lai izvērtētu sirds strukturālās un morfoloģiskās pārmaiņas.

Pētījumā gaitā tika konstatēts, ka no astoņiem biežiem variantiem, *PITX2* rs2200733 varianta riska alēle ir saistīta ar ĀF attīstības risku. *SOX5* gēna rs11047543 varianta riska alēle ir saistīta ar zemāku ĀF recidīva risku (protektīvs efekts), savukārt poligēna riska skala > 7 ir saistīta ar lielāku ĀF recidīva risku sešus mēnešus pēc EKV

Latvijas gados jauno ĀF pacientu bez riska faktoriem grupā 24% tika atklāti reti ģenētiskie varianti. Savukārt no *UK Biobank* datubāzes atlasītajā grupā retie ģenētiskie varianti atklāti 8%. Gan Latvijas pacientu grupā, gan *UK Biobank* grupā identificēti reti varianti atrodas gēnos, kas kodē strukturālos sirds proteīnus un parasti izraisa kardiomiopātijas vai iedzimtas sirdskaites. Netika identificēti varianti ar aritmijām asociētajos gēnos. Papildus gados jauniem pacientiem no Latvijas tika identificēti divi ciltstēva varianti *TTN* gēnā. Veicot sirds magnētisko rezonansi gados jauniem pacientiem ar monogēno ĀF formu, 54% pacientu tika konstatēts sirds strukturāls bojājums, neskatoties uz sākotnēji normālu ehokardiogrāfijas izmeklējumu. Biežākās strukturālas pārmaiņas bija kreisā vai labā kambara, vai abu kambaru dilatācija.

Pētījuma rezultāti atspoguļo reto un biežo ģenētisko variantu saistību ar ĀF un tās klīnisko gaitu, kā arī uzsver to, ka ĀF gados jauniem pacientiem bez asociētiem riska faktoriem

varētu būt pirmā strukturālas sirds slimības (jādomā kardiomiopātijas) pazīme. Nepieciešams turpināt pētniecību šajā jomā, lai potenciāli nākotnē pielietotu iegūtās zināšanas ikdienas klīniskajā praksē, lai uzlabotu ĀF pacientu aprūpi, ārstēšanu un prognozi.

**Atslēgvārdi:** ātriju fibrilācija, kardioģenētika, kardiomiopātija, eksoma sekvencēšana, poligēna riska skala.

# Abstract

## Common and rare genetic variants in patients with atrial fibrillation and their impact on the clinical course of the disease

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. It significantly influences patients' quality of life and lifespan, and is associated with development of related complications and a burden on the medical system. Usually, AF develops in elderly people with multiple risk factors; however in up to 10% of cases, the arhythmia manifests early in the absence of any related factors. Over the last few years, a growing body of literature has shown an association between genetic factors and the development and clinical course of AF.

The thesis, "Common and rare genetic variants in patients with atrial fibrillation and their influence on the clinical course of the disease", is the first study to examine the importance of genetic factors in the development of AF, the efficacy of treatment and the occurrence of complications in the Latvian population. The aim of the study was to identify AF genetic risk factors and evaluate their impact on the clinical course of the disease and its treatment.

A total of 259 AF patients were included in the study, of whom 54 were under 65 years of age and had no AF-related risk factors. There were also 108 individuals in the control group.. Additionally, 107 young AF patients without any risk factors were included from *UK Biobank* database. In both the AF and control groups, eight common genetic variants were genotyped and a polygenic risk score was calculated. In the young AF group without AF related risk factors, whole exome sequencing and analysis of 349 cardiac-related genes were performed.

We observed that among eight included common genetic variants only *PITX2* rs2200733 risk allele was associated with the risk of AF development. Risk allele of the *SOX5* rs11047543 variant has a protecttive effect, and a polygenic risk score >7 were associated with the risk of AF relapse six months after sinus rhythm restoration using electrical cardioversion.

We also observed rare genetic variants in 24% of young AF patients from the Latvian population who had no risk factors. On the other hand, rare genetic variants were identified in 8% of young AF patients from the *UK Biobank* database. In both populations, we observed genetic variants only in cardiac structural genes associated with cardiomyopathy and congenital heart disease development. No variants in arrhythmia-related genes were established. In the Latvian population, we also identified two *TTN* gene founder variants. In the Latvian young monogenic AF patients without risk factors, we observed structural heart changes in 54% despite of normal echocardiography on inclusion. The most common structural abnormalities were dilation of left or right ventricles or both of them.

The results of the study identify rare and common genetic variant association with AF and its clinical course, as well as highlights the fact that in young patients without any risk factors AF might be the first manifestation of the structural heart disease (most likely cardiomyopathy). Further research is needed to potentially include obtained knowledge in the clinical practice to improve the care, treatment and prognosis of AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, cardiogenetics, cardiomyopathy, whole exome sequencing, polygenic risk score.

# Satura rādītājs


Anotācija ... 3

Abstract ... 5

Darbā izmantotie saīsinājumi ... 9

Ievads ... 12
Darba mērķis ... 14
Darba uzdevumi ... 14
Darba hipotēzes ... 14
Darba novitāte ... 15

1. Literatūras apskats ... 16
1.1. Ātriju fibrilācijas definīcija un asociētie termini ... 16
1.2. Ātriju fibrilācijas epidemioloģija un riska faktori ... 16
1.3. Ātriju fibrilācijas simptomi un klīniskā gaita ... 19
1.4. Ātriju fibrilācijas komplikācijas un nevēlāmie notikumi ... 20
1.5. Ātriju fibrilācijas patofizioloģiskie mehānismi ... 23
1.5.1. Ektopiska elektriska aktivitāte ... 23
1.5.2. *Re-entry* mehānisms ... 24
1.6. Ātriju fibrilācijas paroksimālas formas progresēšana persistējošā formā ... 25
1.7. Ātriju fibrilācijas diagnostika ... 25
1.8. Ātriju fibrilācijas prognoze ... 27
1.9. Ātriju fibrilācijas ārstēšana ... 27
1.10. Blakusslimību un riska faktoru kontrole ... 28
1.11. Cerebrāla infarkta un trombembolijas profilakse ... 29
1.12. Simptomu mazināšana, pielietojot ritma un frekvences kontroli ... 30
1.12.1. Frekvences kontrole ātriju fibrilācijas pacientiem ... 31
1.12.2. Ritma kontrole ātriju fibrilācijas pacientiem ... 31
1.13. Ģenētiskā izmeklēšana kardioloģijā ... 34
1.14. Retas ģenētiskas variācijas un ātriju fibrilācija ... 35
1.15. Biežas ģenētiskās variācijas un ātriju fibrilācija ... 38

2. Materiāli un metodes ... 42
2.1. Pētījuma ētiskie apsvērumi ... 42
2.2. Pētījuma populācija ... 42
2.2.1. Ātriju fibrilācijas pacientu grupa ... 42
2.2.2. Kontroles grupa ... 44
2.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums ... 44
2.4. Molekulārģenētiskā testēšana ... 44
2.4.1. Asins paraugu iegūšana, apstrāde un DNS izdalīšana ... 44
2.4.2. Biežu ģenētisku variantu genotipēšana ... 45
2.4.3. Eksoma sekvencēšana ... 47
2.5. Pētījuma dalībnieku apsekošana Latvijas kohortā ... 48
2.6. Datu statistiskā analīze ... 49

3. Rezultāti ... 50
3.1. Ātriju fibrilācijas pacienti ar riska faktoriem ... 50
3.2. Gados jaunie ātriju fibrilācijas pacienti bez riska faktoriem ... 53

Diskusija ... 60

Secinājumi ... 72

Priekšlikumi ... 73

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu ..... 73
Literatūras saraksts ..... 76
Pateicības ..... 106
Pielikumi ..... 107
1. pielikums ..... 108
2. pielikums ..... 110
3. pielikums ..... 111
4. pielikums ..... 112
5. pielikums ..... 113
6. pielikums ..... 114
7. pielikums ..... 116
8. pielikums ..... 118
9. pielikums ..... 119
10. pielikums ..... 121
11. pielikums ..... 122
12. pielikums ..... 123

## Darbā izmantotie saīsinājumi

| | |
|---|---|
| AAM | antiaritmisks medikaments |
| ACMG | Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledža (angļu val. *American Colledge of Medical Genetics*) |
| AD | autosomāli dominants |
| ĀF | ātriju fibrilācija |
| AH | arteriālā hipertensija |
| AHRE | priekškambaru ātras frekvences epizode (angļu val. *Atrial high rate episode*) |
| AIC | Akaikes informācijas kritērijs (angļu val. *Akaike Information Criterion*) |
| AKMP | aritmogēna kardiomiopātija |
| AR | autosomāli recesīvs |
| AUC | laukums zem līknes (angļu val. *Area under the curve*) |
| BNP | B tipa nātrijurētiskais peptīds |
| TI | ticamības intervāls (angļu val. *Confidence interval – CI*) |
| CIn | cerebrāls infarkts |
| CRO | C reaktīvais olbaltums |
| DKMP | dilatācijas kardiomiopātija |
| DNS | dezoksiribonukleīnskābe |
| DUSP13 | duālās specifitātes fosfotāze 13 |
| EDD | kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs (angļu val. *End diastolic diameter*) |
| EhoKG | ehokardiogrāfija |
| EKG | eletrokardiogramma |
| EKV | elektrokardioversija |
| eQTL | kvantitatīvo īpašību ekspresijas lokusi (angļu val. *Expression quantitative trait loci*) |
| ERK1/2 | ekstracelulāras signālregulētas kināzes (angļu val. *Extracellular signal-regulated kinases*) |
| FKBP7 | FK506 saistošs proteīns (angļu val. FK 506 *Binding protein*) |
| gVCFs | faili ar identificētajiem genomiskajiem variantiem (angļu val. *Genomic variant calling files*) |
| GWAS | Visa genoma asociācijas pētījums (angļu val. *Genome-wide association study*) |
| HGVS | Cilvēka genoma variantu biedrība (angļu val. *Human Genome Variation Society*) |
| HKMP | hipertrofiska kardiomiopātija |
| HNS | hroniska nieru slimība |
| HOPS | hroniska obstruktīva plaušu slimība |
| HR | draudu attiecība (angļu val. *Hazard ratio*) |

| | |
|---|---|
| HRM | augstas izšķirtspējas kušanas (angļu val. *High Resolution Melting*) analīze |
| HSM | hroniska sirds mazspēja |
| $I_{Ca,L}$ | L-tipa kalcija jonu kanāls (angļu val. *L-type calcium current*) |
| $I_{K1}$ | iekšplūsmas kālija kanāla subvienība (angļu val. *Inward rectifier current*) |
| IL-6 | interleikīns 6 |
| ISK | iedzimtās sirdskaites |
| ĶMI | ķermeņa masas indekss |
| KKIF | kreisā kambara izsviedes frakcija |
| KMP | kardiomiopātija |
| KSS | koronārā sirds slimība |
| LGE | vēlīna gadolīnija kontrastēšanās (angļu val. *Late gadolinium enhansement*) |
| LKD | labā kambara diametrs |
| LoF | funkcijas zuduma variants (angļu val. *Loss of function*) |
| mEHRA | Modificēta Eiropas Sirds ritma asociācijas skala (angļu val. *Modified European Heart Rhythm Association score*) |
| MEK1/2 | mitogēnu-aktivēta proteīnkināze (angļu val. *Mitogen-activated protein kinase*) |
| MR | magnētiska rezonanse |
| MZGL | Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija |
| NKMP | nekompakta kardiomiopātija |
| NT-proBNP | N-terminālā pro B-tipa nātrijurētiskais peptīds |
| NGS | nākamās paaudzes sekvencēšana (angļu val. *Next generation sequencing)* |
| OPCS | Intervenciju un procedūru klasifikācija |
| OR | izredžu attiecība (angļu val. *Odds ratio*) |
| PV | patogēns variants |
| PĶR | polimerāzes ķēdes reakcija |
| PRS | poligēna riska skala (angļu val. *Polygenic risk score*) |
| PW | kreisā kambara mugurējas sienas biezums diastolē (angļu val. *Posterior wall thickness in diastole*) |
| RKMP | restriktīva kardiomiopātija |
| ROC | lēmumu pieņemšanas līkne (angļu val. *Receiver-Operating Characteristic Curve*) |
| RYR2 | rianodīna receptors 2 |
| RR | relatīvais risks |
| SNV | viena nukleotīda variants (angļu val. *Single nucleotide variant*) |
| SSK-10 | Starptautiskā slimību klasifikācija, 10.versija |
| T1 | pirms kontrastvielas ievadīšanas longitudinālās relaksācijas laiks |
| T2 | transversās relaksācijas laiks |

| | |
|---|---|
| TP | ticami patogēns variants (angļu val. *Likely pathogenic – LP*) |
| VCF | faili ar identificētajiem variantiem (angļu val. *Variant calling files*) |
| XL | ar X hromosomu saistīts iedzimšanas tips |

# Ievads

Ātriju fibrilācija (ĀF) ir visbiežāk sastopamā aritmija pieaugušajiem, un tās prevalence turpina pieaugt – piecdesmit gadu laikā palielinājums ir pārsniedzis trīs reizes (Schnabel et al., 2015). Turklāt, pieaugot vecumam, pieaug arī ĀF sastopamība populācijā – indivīdiem jaunākiem par 59 gadiem ĀF prevalence ir 0,7%, savukārt vecumā pēc 86 gadiem 17,8% (Heeringa et al., 2006). Tas tiek saistīts gan ar garāku dzīvildzi, gan ar ĀF asociēto riska faktoru prevalences pieaugumu līdz ar vecumu (Staerk et al., 2017).

ĀF asociējas ar vairākām komplikācijām, kas var negatīvi ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti. Viena no bīstamākajiem ir cerebrāls infarkts (CIn). Pacientam ar ĀF un bez citiem riska faktoriem, CIn attīstības risks ir vidēji 2,5%, savukārt ĀF konstatē 25% CIn gadījumu (Christiansen et al., 2016; Marini et al., 2005). Citas saistītas komplikācijas ir sirds mazspēja, trombembolija, demence un kognitīvas funkcijas traucējumi (Anter et al., 2009; Ding et al., 2018; Rivard et al., 2022).

ĀF attīstībā svarīgu lomu spēlē riska faktoru esamība un vismaz viens ĀF riska faktors ir sastopams vairāk nekā 85% pacientiem (Kloosterman et al., 2020). Par tradicionāliem ĀF riska faktoriem uzskata kardiovaskulāras slimības (koronāra sirds slimība (KSS), vārstuļu patoloģijas, kardiomiopātijas, sirds mazspēja, arteriālā hipertensija (AH), iedzimtas sirdskaites), ekstrakardiālas slimības (cukura diabēts, hroniska nieru slimība, vairogdziedzera disfunkcija (hipo- vai hipertireoze), hroniskas plaušu slimības (bronhiālā astma, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), miega apnoja), autoimūnas vai autoiekaisīgas slimības, onkoloģiskas slimības un aktīvas infekcijas, kā arī dzīvesveida un socioepidemioloģiskus faktorus (aptaukošanās, pārmērīga alkohola lietošana, smēķēšana, pārmērīga fiziskā slodze, sēdošs dzīvesveids) (Hindricks et al., 2021). Taču daļai no ĀF pacientiem pēc plašas klīniskas izmeklēšanas netiek identificēts neviens no zināmajiem riska faktoriem. Šādu ĀF formu dažreiz sauc par idiopātisko jeb "vientuļo" ĀF (angļu val. *lone atrial fibrillation*) (Tello-Montoliu et al., 2015). Pieaugot dažādu diagnostisku metožu precizitātei un pieejamībai visā pasaulē, idiopātiskas ĀF prevalence mazinās, jo pieaug riska faktoru, tai skaitā subklīnisko stāvokļu identifikācija. Tas ir saistāms ar to, ka nepastāv vienotas idiopātiskas ĀF definīcijas un nav precīzi noteikts, kādiem izmeklējumiem ir jābūt veiktiem, lai apgalvotu, ka pacientam nav neviens ar ĀF saistīts riska faktors un sirds ir bez strukturālām pārmaiņām (Hindricks et al., 2021; Wyse et al., 2014). Turklāt, idiopātiskas ĀF pētījumi nav salīdzināmi savā starpā, jo pacientu populācijas iekļaušanas kritēriji ievērojami variē starp tiem (1. tabula). Arī ģenētiska izmeklēšana netiek minēta kā viens no obligāti veicamiem testiem, lai pacientam apstiprinātu idiopātisko ĀF. Ņemot vērā visu iepriekš minēto, Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijas nerekomendē izmantot terminu *lone atrial fibrillation*, jeb "idiopātiska" ĀF (Hindricks et al., 2021).

1. tabula

**Idiopātiskās ātriju fibrilācijas diagnostiskie kritēriji dažādos pētījumos**

| ĀF sākuma vecums | Izslēgšanas kritēriji | Veiktie diagnostiskie izmeklējumi | Atsauce |
|---|---|---|---|
| Nav definēts | Pacientam ir sirds slimība un tireotoksikoze | Nav definēts | (Evans et al., 1954) |
| < 60 gadi | Sirds mazspēja, hipertensija, koronāra sirds slimība, nozīmīga vārstuļu patoloģija, vairogdziedzera slimība, HOPS, hipoksēmija vai citas kardiopulmonālas slimības, ieskaitot iedzimtās anomālijas | Nav definēts | (Tran et al., 2013) |
| Nav definēts | Jebkāda strukturāla sirds slimība, ieskaitot KSS, KMP, kreisā kambara izsviedes frakcija < 45% u.c., hipertensija, HOPS, nesena infekcija, malignitāte, vairogdziedzera disfunkcija, aknu vai nieru mazspēja, CIn vai operācija pēdējo 6 mēnešu laikā, trauma vai vaskulārs notikums pēdējo četru nedēļu laikā, autoimūna slimība, pretiekaisuma līdzekļu lietošana, elektrolītu disbalanss u.c. | Nav definēts | (Yao et al., 2009) |
| < 65 gadi | Kardiovaskulāras, kardiopulmonālas vai strukturālas sirds slimības | Nav definēts | (Buiatti et al., 2016) |
| Nav definēts | Struktūras sirds slimības, KSS, hipertensija, plaušu slimības, hipertireoze, cukura diabēts, CIn | Medicīniskā vēsture, krūškurvja rentgenogramma, rutīnas asins bioķīmija, ehoKG. KSS izslēgta, pamatojoties uz EKG vai stresstesta rezultātiem | (Lau et al., 2013) |
| < 60 gadi | Hipertensija, KSS, kreisā kambara izsviedes frakcija < 50%, vārstuļu patoloģija (vidējas vai smagas pakāpes), hipertireoze, obstruktīva miega apnoja | Nav definēts | (Lazarte et al., 2021) |

ĀF – ātriju fibrilācija, HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība, KSS – koronāra sirds slimība, KMP – kardiomiopātija, CIn – cerebrāls infarkts, EhoKG – ehokardiogrāfija, EKG – elektrokardiogrāfija.

ĀF patoģenēze ir multifaktoriāla un līdz galam nav izpētīta. Pētījumi rāda, ka liela nozīme aritmijas attīstībā ir fibrozei (Heijman et al., 2016; Li et al., 1999), iekaisumam (Conen et al., 2010; Rotter et al., 2006) un starpšūnu savienotājproteīnu koneksīnu disfunkcijai (Jennings et al., 2013; Thibault et al., 2022). Patoģenētiski ĀF var raksturot ar palaidējfaktoru jeb trigeru (piemēram, ektopiska aktivitāte plaušu vēnu ieplūšanas vietā kreisajā priekškambarī) un uzturošo mehānismu jeb substrāta (piemēram, strukturāla sirds remodelācija (Stiles et al., 2009)) mijiedarbību (de Groot et al., 2010; Haïssaguerre et al., 1998). Turklāt, pēdējo gadu laikā literatūrā aizvien vairāk tiek publicēti dati par ģenētisko faktoru nozīmi ĀF attīstībā.

Pirmie dati literatūrā par ĀF saistību ar ģenētiskiem faktoriem tika publicēti 2003. gadā. Ji-Hans Čens (*Yi-Han Chen)* ar kolēģiem aprakstīja četru paaudžu ģimeni ar autosomāli dominanti (AD) pārmantotu ĀF, ko izraisa funkcijas zudums variants kālija kanālu kodējošā gēnā *KCNQ1* (Chen et al., 2003). Vēlāk, 2007. gadā tika publicēti pilna genoma asociāciju pētījuma (angļu val. *Genome-wide association study* – GWAS) dati, kuros atklāts, ka 4q25 reģionā lokalizēti varianti ietekmē ĀF attīstības risku (Gudbjartsson et al., 2007). Tāpat publicēti dati par to, ka gados jauniem ĀF pacientiem netiek konstatēti klīniskie riska faktori, taču ģenētiskajā izmeklēšanā tiek identificēti reti vai bieži sastopami ģenētiskie varianti, kas saistīti ar ĀF attīstības risku (Lazarte et al., 2021; Yoneda et al., 2021).

**Darba mērķis**

Identificēt ātriju fibrilācijas ģenētiskos riska faktorus un izvērtēt to ietekmi uz slimības klīnisko gaitu un ārstēšanas efektivitāti.

**Darba uzdevumi**

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

- veikt ĀF pacientu un kontroles grupas indivīdu ģenētisko testēšanu Latvijā – noteikt biežu variantu genotipus (*CAV1* gēnā rs3807989, *SOX5* rs11047543, *MYH7* rs28631169, *ZFHX3* rs2106261, *KCNN3* rs13376333, *KCNJ5* rs75190942, *PITX2* rs2200733 un rs6828972) un poligēna riska skalu un identificēt to ietekmi uz ĀF attīstības risku;
- noteikt, kāda ir augstāk minēto biežo variantu genotipu un poligēna riska skalas ietekme uz sinusa ritma noturēšanos sešus mēnešus pēc elektrokardioversijas;
- veikt ģenētisko variantu analīzi gēnos, kas saistīti ar aritmijām, kardiomiopātijām un iedzimtām sirdskaitēm gados jauniem Latvijas ĀF un *UK Biobank* pacientiem bez riska faktoriem;
- noteikt, vai gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem laika gaitā attīstās strukturālas, morfoloģiskas vai funkcionālas pārmaiņas miokardā.

**Darba hipotēzes**

1. Biežie ģenētiskie varianti nosaka ritma kontroles efektivitāti pacientiem ar ĀF, veicot EKV.
2. Gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem ar ģenētiski apstiprinātu ĀF (monogēno ĀF) attīstās miokarda morfoloģiskas pārmaiņas vai kardiomiopātija.

**Darba novitāte**

Jau vairāk nekā 20 gadus ĀF ģenētisko faktoru izpēte nezaudē savu aktualitāti. Ir publicēti vairāki pētījumi, kuri pierāda ĀF attīstības riska asociāciju ar biežiem ģenētiskiem variantiem. Literatūrā ir dati gan par atsevišķo variantu, gan par vairāku variantu (poligēna riska skalas (PRS)) saistību (Choe et al., 2019; Lubitz et al., 2010; O'Sullivan et al., 2022). Turklāt ir arī aprakstīta ģenētisko variantu nozīme ĀF terapijā – vairāku pētījumu rezultāti norāda uz kateterablācijas efektivitāti atkarībā no pacienta ģenētiskajiem faktoriem (Choe et al., 2019; Wong et al., 2020; Chen et al., 2016). *Parvez et al.* savā pētījumā ir aprakstījis arī elektriskās kardioversijas (EKV) efektivitāti ĀF pacientiem atkarība no genotipa (Parvez et al., 2013), taču līdz šim literatūrā nav datu par PRS asociāciju ar ĀF recidīva risku pēc sinusa ritma atjaunošanas ar EKV metodi.

Attīstoties un kļūstot pieejamākai nākamās paaudzes sekvencēšanas (angļu val. *Next generation sequencing – NGS*) metodei, ir parādījušies arī jauni atklājumi ĀF ģenētikas jomā – gados jauniem pacientiem bez klīniskiem riska faktoriem tiek identificēti reti patogēnie varianti, kuri iepriekš aprakstīti asociācijā ar kardiomiopātiju vai iedzimto aritmiju attīstību. Taču reto variantu prevalence dažādās pētījuma populācijās ir ļoti variabla (Chalazan et al., 2023; Christophersen et al., 2013; Kandola et al., 2023; Olesen et al., 2014). Viljams R. Gudjers (*William R. Goodyer*) un kolēģi nelielā pētījumā ar 11 gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem un pierādītu ģenētisku etioloģiju atklāja, ka 72% gadījumu ir novērojamas strukturālas vai funkcionālas sirds izmaiņas magnētiskajā rezonansē (Goodyer et al., 2019). Literatūrā trūkst prospektīvu novērošanas datu par gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem, kā arī par strukturālo, morfoloģisko un funkcionālo pārmaiņu dinamiku.

Šis darbs palīdzēja identificēt ģenētisko faktoru ietekmi uz ĀF attīstību un slimības klīnisko gaitu. Turklāt, pētījumā tika analizēta PRS asociācija ar EKV efektivitāti, kas, atbilstoši literatūras datiem, līdz šim nav pētīta.

# 1. Literatūras apskats

## 1.1. Ātriju fibrilācijas definīcija un asociētie termini

Pēc Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām ĀF definē kā supraventrikulāru tahiaritmiju ar nekoordinētu priekškambaru elektrisko aktivāciju, kuras rezultātā rodas neefektīva priekškambaru kontrakcija (Van Gelder et al., 2024).

ĀF ir raksturīgas sekojošas EKG pazīmes (Hindricks et al., 2021):

- neregulāri neregulārs RR intervāls (pie nosacījuma, ka nav atrioventrikulāras vadīšanas traucējumi un nav izveidojusies atrioventrikulāra blokāde),
- P viļņu iztrūkums un neregulāra priekškambaru aktivācija.

ĀF diagnostikas pamats ir EKG dokumentēta aritmija. Klīniska ĀF ir simptomātiska vai asimptomātiska epizode, kas fiksēta EKG pierakstā un ilgst vismaz 30 sekundes. Pieaugot implantējamo sirds ierīču lietošanai, kas spēj reģistrēt īslaicīgas aritmijas, atsevišķi tiek definēta ierīces detektēta subklīniska ĀF. Tā ir asimptomātiska, īslaicīga epizode, ko pieraksta implantēta sirds ierīce (piemēram, kardiostimulators vai elektrokardiodefibrilators) vai ārējie ilgstoša pieraksta monitori (Van Gelder et al., 2024).

Saskaņā ar klīnisko gaitu izšķir piecas ĀF formas (1.1. tabula).

1.1. tabula

**Ātriju fibrilācijas formas** (Van Gelder et al., 2024)

| ĀF forma | Definīcija |
|---|---|
| Pirmreizēji diagnosticēta | Pirmreizēji diagnosticēta ĀF, neatkarīgi no tās ilguma, simptomu klātbūtnes vai smaguma |
| Paroksizmāla | ĀF, kas pāriet spontāni vai pēc medicīniskas iejaukšanās septiņu dienu laikā kopš aritmijas sākuma |
| Persistējoša | ĀF, kas ilgst vairāk nekā septiņas dienas, ieskaitot gadījumus, kad kad ritms tiek atjaunots ar kardioversiju (farmakoloģisku vai elektrisku) septītajā dienā vai vēlāk |
| Ilgstoši-persistējoša | ĀF, kas ilgst vairāk nekā 12 mēnešus, ja ir pieņemts lēmums turpināt ritma kontroles stratēģiju |
| Permanenta | Noturīga ĀF, ja ir pieņemts lēmums neatjaunot un nesaglabāt sinusa ritmu un šo taktiku ir akceptējis gan ārsts, gan pacients |

ĀF – ātriju fibrilācija

## 1.2. Ātriju fibrilācijas epidemioloģija un riska faktori

ĀF ir visbiežāk sastopamā aritmija – pasaulē ĀF prevalence vispārējā populācijā ir vidēji 2–3%, un tā pieaug līdz ar vecumu. Populācijā virs 80 gadiem ĀF prevalence pārsniedz 10%. Incidence pēc metaanalīzes datiem ir no 0,6% līdz 1,2% un tā ir augstāka paaugstināta riska grupās, piemēram, pacientiem ar sirds mazspēju un miokarda infarktu. 2010. gadā ĀF prevalence ASV bija 2,7–6,1 miljons, savukārt Eiropā vecuma grupā virs 55 gadiem – ap 8,8 miljoniem. Turklāt tiek prognozēts, ka ĀF prevalence turpinās pieaugt (Krijthe et al.,

2013). Framinghamas pētījumā vairāk nekā 50 gadu novērošanas laikā (1957.–2011.) tika secināts, ka ar vecumu saistītā incidence ir pieaugusi trīs reizes, savukārt prevalence ir palielinājusies četras reizes. Šādas izmaiņas ĀF izplatībā galvenokārt nosaka populācijas dzīvildzes pieaugums (Schnabel et al., 2015). Pēc populācijas novērošanas pētījumu datiem ĀF dzīves laikā attīstās vienam no četriem indivīdiem (Heeringa et al., 2006; Lloyd-Jones et al., 2004).

Visbiežāk ĀF attīstās indivīdiem ar riska faktoriem. Tie ietver demogrāfiskos un antropometriskos rādītājus, kā arī kardiovaskulārās un ekstrakardiālās slimības (1.2. tabula) (Joglar et al., 2024).

1.2. tabula

**Galvenie klīniskie ātriju fibrilācijas riska faktori**

| Riska faktors | Ietekme uz ĀF attīstības risku | Atsauce |
|---|---|---|
| Vecums | Pēc 65 gadiem ik pēc 5 gadiem risks pieaug (HR = 1,65, 95% TI 1,58–1,72) | (Alonso et al., 2013) |
| Smēķēšana | Palielina risku (HR = 1,44, 95% TI 1,20–1,72) | (Alonso et al., 2013) |
| Sēdošs dzīvesveids | Palielina risku (OR = 2,47, 95% TI 1,3–3,7) | (Mohanty et al., 2016) |
| Pārmērīga fiziska slodze | Palielina risku (profesionāliem augstu sasniegumu sportistiem, salīdzinot ar neprofesionāliem sportistiem OR = 2,46; 95% TI 1,73–3,51) | (Newman et al., 2021) |
| Alkohols | Risks pieaug, palielinot lietotā alkohola daudzumu – viens līdz seši dzērieni[1] nedēļā RR=1,01, 95% TI 0,94–1,09; septiņi līdz 14 dzērieni nedēļā RR = 1,07, 95% TI 0,98–1,17; 15–21 dzērieni nedēļā RR = 1,14, 95% TI 1,01–1,28); vairāk par 21 dzērienu nedēļā RR = 1,39 95% TI 1,22–1,58) (salīdzinot ar tiem, kuri nelieto alkoholu) | (Larsson et al., 2014) |
| Aptaukošanās | Palielina risku. Riks pieaug, palielinoties ĶMI (RR 1,28, 95% TI 1,20–1,38 par katru 1 kg/m$^2$) un palielinoties vēdera apkārtmēram (RR 1,32, 95% TI 1,16–1,51 par katriem 10 cm) | (Aune et al., 2017) |
| Arteriālā hipertensija | Sistoliskais asinsspiediens palielina risku (HR = 1.20, 95% TI 1,14–1,30 par katriem 20 mmHg), diastoliskais asinsspiediens mazina risku (HR = 0,91, 95% TI 0,85–0,96 par katriem 10 mmHg). Antihipertensīvo medikamentu lietošana palielina risku (HR = 1,41) | (Alonso et al., 2013) |
| Cukura diabēts | Palielina risku (HR = 1,27, 95% TI 1,10–1,46) | (Alonso et al., 2013) |
| Sirds mazspēja | Palielina risku (HR = 1,97, 95% TI 1,60–2,43) | (Alonso et al., 2013) |
| Koronāra sirds slimība | Miokarda infarkts anamnēzē palielina risku (HR = 1,61, 95% TI 1,34–1,91) | (Alonso et al., 2013) |

1.2. tabulas turpinājums

| Riska faktors | Ietekme uz ĀF attīstības risku | Atsauce |
|---|---|---|
| Vārstuļu patoloģija | Palielina risku gan reimatiskas ģenēzes (HR = 1,26, 95% TI 1,17–1,37), gan nereimatiskas ģenēzes (HR = 1,27, 95% TI 1,19–1,32) vārstuļu patoloģija | (Gao et al., 2022) |
| Hroniska nieru slimība | Palielina risku (HR = 1,47, 95% TI 1,21–1,78) | (Shang et al., 2016) |
| Obstruktīva miega apnoja | Risks palielinās lineāri, pieaugot apnoe-hipopnoe indeksam – OR 2.65, 95% TI 2,32–3,01 | (Zhang et al., 2022) |
| Hipertireoze | Paaugstināts brīva tiroksīna līmenis palielina risku (HR = 1,33, 95% TI 1,08–1,63) | (Ellervik et al., 2019) |
| Kardiomiopātija | Ir saistīta ar ĀF, prevalence kardiomiopātiju pacientiem ir līdz 44% | (Buckley et al., 2021) |

ĀF – ātriju fibrilācija; ĶMI – ķermeņa masas indekss, HR – draudu attiecība (angļu val. *Hazard ratio*), OR – izredžu attiecība (angļu val. *Odds ratio),* RR – relatīvais risks, 95% TI – 95% ticamības intervāls, [1]viens dzēriens ir 12 g alkohola.

Literatūrā ir pieejami dati arī par vairākiem biomarķieriem, kuriem ir asociācija ar ĀF. Starp tiem ir sirds mazspējas biomarķieri – B tipa nātrijurētiskais peptīds (BNP) un N-terminālā pro B-tipa nātrijurētiskais peptīds (NT-proBNP), iekaisuma marķieri (C-reaktīvais olbaltums (CRO), interleikīns 6 (IL-6), tumornekrozes faktors alfa (TNF-alfa), duālās specifitātes fosfotāze 13 (angļu val. *Dual specificity phosphatase 13* – DUSP13), FK506 saistošs proteīns (angļu val. *FK 506 Binding protein* – FKBP7), Spondin-1, Tumora nekrozes faktoru supreģimenes loceklis 12 (angļu val. *Tumor necrosis factor superfamily member – TNFS12*). Šo biomarķieru pieaugums asinīs ir saistīts ar lielāku ĀF attīstības risku. (Joglar et al., 2024). Atsevišķi jāizceļ lipoproteīns(a), kurš ir zināms kā relatīvi jauns kardiovaskulārs riska faktors. (Bhatia et al., 2022). Arī lipoproteīna(a) augstāki radītāji asociējas ar augstāku ĀF risku (Maj et al., 2025).

Vairāki EhoKG parametri ietekmē ĀF risku (Hagendorff et al., 2025). Viens no visvairāk izpētītiem un klīniskajā praksē izmantotiem ir kreisā priekškambara lielums. Framinghamas sirds pētījumā tika pierādīts ka kreisā priekškambara palielināšanās par 5 mm palielina ĀF risku (HR = 1,39, 95% TI = 1,14-1,68). Klīniskajā praksē kā kreisā priekškambara lieluma radītāju visbiežāk izmanto kreisā priekškambara tilpuma, kas arī statistiski ticami korelē ar ĀF risku (AUC (laukums zem līknes, no angļu val. *Area under the curve*) 0,768) (Bratt et al., 2019). Kreisā priekškambara funkcionālie rādītāji – frakcionēta saīsināšanās un longitudināla funkcija – arī ir saistīti ar ĀF incidenci (Huber et al., 2022; Vaziri et al., 1994). Citi EhoKG parametri, kuriem ir saistība ar ĀF, ir kreisā kambara starpsienas biezums diastolē, kreisā kambara mugurējās sienas biezums diastolē un kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) (Olsen et al., 2019).

## 1.3. Ātriju fibrilācijas simptomi un klīniskā gaita

ĀF simptomi ir ļoti variabli. Daļai pacientu ĀF ir asimptomātiska, bet līdz 90% pacientu simptomi un to smagums ir mainīgi laika gaitā. Tipisks simptoms ir pārsitieni, jeb sirdsklauves. Nereti pacients jūt ļoti intensīvas sirdsklauves un spēj precīzi noteikt aritmijas sākumu un beigas. Ļoti bieži ir sastopams elpas trūkums, kas var būt saistīts ar fizisku slodzi vai smagākos gadījumos manifestēties arī miera stāvoklī. Pacientiem var novērot arī elpas trūkumu, noliecoties uz priekšu (*bendopnoji*), vai elpas trūkumu guļus stāvoklī (*ortopnoji*). Vēl viens ar kardiovaskulāro sistēmu saistīts simptoms ĀF pacientiem ir sāpes krūtīs. Tās parasti ir saistītas ar nepietiekošu miokarda apasiņošanu tahisistolijas laikā. Pacientiem ar ĀF var būt arī sinkopes, kuru pamatā ir galvas smadzeņu hipoperfūzija. Tā var attīstīties vai nu bradisistoliskas ĀF gadījumā, vai arī izteikta tahisistolijas laikā, kuras rezultātā nozīmīgi mazinās sirds minūtes tilpums. Pacientiem var būt arī nespecifiskie simptomi, piemēram, fiziskas slodzes tolerances mazināšanās, nespēks, galvas reibonis un bezmiegs (Van Gelder et al., 2024).

Literatūrā ir pieejami dati par palielinātu depresijas un trauksmes prevalenci ĀF pacientu vidū (Kim et al., 2022; Zhou et al., 2024; Manolis et al., 2023; Du et al., 2022). Vidēji smagi un smagi depresijas simptomi ir sastopami 17%, savukārt trauksmes simptomi – 23–30% gadījumu (Koleck et al., 2021). ĀF pacientiem, kuriem ir trauksmes vai depresijas simptomi, ir zemāka dzīves kvalitāte – gan tās fiziskie, gan psiholoģiskie aspekti (Lomper et al., 2023). Atsevišķos pētījumos novērots, ka depresijas pacientiem ir lielāks ĀF attīstības risks. Turklāt ārstēšanā izmantotie antipsihotiskie medikamenti, kuriem potenciāli var būt proaritmisks efekts, šo risku neietekmē (Kim et al., 2022; Manolis et al., 2023). Jāsecina, kā depresīviem traucējumiem un ĀF ir abpusēja saistība: ĀF palielina depresijas attīstības risku, savukārt depresija palielina ĀF attīstības risku.

Lai objektīvi novērtētu ar ĀF asociēto simptomu funkcionālo ietekmi, klīniskajā praksē izmanto modificēto Eiropas Sirds ritma asociācijas skalu (mEHRA no angļu val. *modified European Heart Rhythm Association score,* 1.3. tabula).

1.3. tabula

**Modificētā Eiropas Sirds ritma asociācijas (mEHRA) skala** (Van Gelder et al., 2024)

| Klase | Simptomi | Apraksts |
|---|---|---|
| 1 | Nav | ĀF neizraisa simptomus |
| 2a | Viegli | ĀF simptomi neietekmē parastās ikdienas aktivitātes |
| 2b | Vidēji izteikti | ĀF simptomi neietekmē parastās ikdienas aktivitātes, bet pacientu satrauc simptomi |
| 3 | Izteikti | ĀF simptomi ietekmē parastās ikdienas aktivitātes |
| 4 | Invalidizējošs | Parastās ikdienas aktivitātes ir pārtrauktas |

ĀF – ātriju fibrilācija

Eiropas kardiologu biedrība rekomendē novērtēt ĀF asociēto simptomu smagumu, izmantojot mEHRA skalu gan sākotnēji, gan pirms un pēc ārstēšanas uzsākšanas vai ārstēšanas taktikas maiņas (Van Gelder et al., 2024).

### 1.4. Ātriju fibrilācijas komplikācijas un nevēlāmie notikumi

ĀF ir asociēta ar vairākām komplikācijām un nevēlamiem notikumiem: sirds mazspējas attīstību vai pasliktināšanos, atkārtotu hospitalizāciju, išēmisku insultu (CIn), trombemboliju, kognitīvo funkciju mazināšanos, demenci un nāvi (Hindricks et al., 2021). ĀF un hroniska sirds mazspēja (HSM) ir blakusslimības līdz pat 30% gadījumu. Saistība starp ĀF un HSM ir abpusēja – ĀF var veicināt HSM attīstību vai pasliktināt tās gaitu, savukārt HSM pacientiem ir lielāks ĀF attīstības risks (Prabhu et al., 2017). Līdz pat 57% pacientu ar HSM ir arī ĀF, savukārt 37% ar ĀF attīstās HSM (Santhanakrishnan et al., 2016; Taniguchi et al., 2020; Prabhu et al., 2017). Vairāki ģenētiski un epidemioloģiski pētījumi pierāda šo abpusējo saistību: ĀF palielina HSM attīstības risku (OR 1,18–1,24), savukārt HSM paaugstina ĀF attīstības risku vēl nozīmīgāk (OR 1,44–3,88) (Ruddox et al., 2017; Odutayo et al., 2016; Santhanakrishnan et al., 2016; Zhang et al., 2023). Turklāt abu slimību līdzāspastāvēšana palielina mirstību, mazina slodzes toleranci un dzīves kvalitāti, salīdzinot ar gadījumiem, kad ir tikai viena no patoloģijām (Gopinathannair et al., 2021). Abām patoloģijām ir kopīgi riska faktori, piemēram, vecums, arteriālā hipertensija, aptaukošanās, cukura diabēts, koronāro artēriju slimība un smēķēšana (Ozcan et al., 2019). Literatūrā ir aprakstīti vairāki mehānismi, kā HSM veicina ĀF attīstību. Viens no tiem ir akūts vai hronisks spiediena pieaugums priekškambaros, kas veicina fibrozi un remodelēšanās attīstību. Tas savukārt izraisa pārmaiņas elektrisko signālu pārvadē. Papildu proaritmisks efekts ir HSM raksturīgajām neirohumorālajām, strukturālajām un ultrastrukturālajām pārmaiņām (Carlisle et al., 2019). ĀF izraisīta tahisistolija var ne tikai izraisīt pirmreizējo HSM, bet veicināt jau esošas HSM dekompensāciju. Tā kā ĀF laikā iztrūkst priekškambaru sistole un variabls diastoles laiks, palielinās spiediens kreisajā priekškambarī, mazinās izsviedes tilpums un minūtes tilpums, kas savukārt izmaina šķidruma balansu un veicina sastrēgumu un līdz ar to HSM (Samet et al., 1965).

Hospitalizācija ĀF dēļ ir nozīmīga problēma medicīnas aprūpē. 2019. gadā Austrālijā veikts retrospektīvs pētījums liecināja, ka laikā no 2000. līdz 2013. gadam hospitalizāciju skaits ĀF dēļ ir pieaudzis par 3% gadā. Turklāt vislielākais pieaugums vērojams vecuma grupā virs 85 gadiem, kas norāda uz vispārējo populācijas novecošanos un atbilst augstākai slimības prevalencei šajā grupā (Weber et al., 2019). Tāpat gados vecākiem ĀF pacientiem hospitalizācija ir ilgāka nekā jaunākiem pacientiem (Nguyen et al., 2016). Ikgadējais hospitalizāciju pieaugums Austrālijas pētījumā galvenokārt skaidrojams ar atkārtotām

hospitalizācijām, savukārt pirmreizēju hospitalizāciju skaits ĀF dēļ mazinājās vidēji par 0,5% gadā. Turklāt vidēji par 13% gadā pieaug plānveida hospitalizācijas, lai veiktu katetrablāciju ĀF ārstēšanā (Weber et al., 2019). Atkārtota hospitalizācija ĀF dēļ rada nozīmīgu slogu veselības aprūpes sistēmai. Gada laikā atkārtoti tiek hospitalizēti 21% pacientu, piecu gadu laikā – 35% un desmit gadu laikā – 41%. Turklāt ĀF pacientiem ir biežākas atkārtotas hospitalizācijas HSM, miokarda infarkta vai CIn dēļ (Ngo et al., 2024).

Vēl viens ĀF izraisīts sarežģījums ir trombembolija un CIn; ĀF ir viens no galvenajiem CIn riska faktoriem un etioloģiskais faktors apmēram 30% visu išēmisko CIn gadījumu (Van Gelder et al., 2024). Parasti pacientiem ar ĀF attīstās išēmiska CIn paveids – kardioembolisks CIn. Sirds dobumos (visbiežāk kreisā priekškambara austiņā) veidojas trombs, kura embolizācija izraisa galvas smadzeņu išēmiju. Trombu veidošanos sirds dobumos galvenokārt nosaka asins stāze, kas veidojas nekoordinētu un neefektīvu priekškambaru kontrakciju rezultātā (Elsheikh et al., 2024). Trombi, kas veidojas sirds labajā pusē (labais priekškambarī vai tā austiņā un kambarī) embolizējas uz mazo asinsrites loku, izraisot plaušu artērijas tromboemboliju, savukārt kreisās puses trombi (kreisais priekškambaris un tā austiņa, kreisais kambaris) var nonākt lielajā asinsrites lokā. Ja pacientam ir priekškambaru vai kambaru starpsienas defekts ar šuntu, trombi var pārvietoties starp sirds pusēm (paradoksālā embolija) (Aarnink et al., 2023).

ĀF pacientiem CIn risks ir piecas reizes augstāks nekā indivīdiem ar sinusa ritmu. Kopumā CIn incidence ĀF pacientiem dažādās populācijās variē no 0,5% līdz 9,2% gadā (Lip et al., 2023). Klīniskajā praksē izmanto riska skalas, lai paredzētu CIn un trombembolijas risku individuālam pacientam. Šīs riska skalas ietver biežāk sastopamos riska faktorus, taču bieži neietver populācijai raksturīgus, ģenētiskus vai bioķīmiskus rādītājus (Joglar et al., 2024). Eiropā visbiežāk tiek izmantota $CHA_2DS_2$-VASc skala, kuru iesaka Eiropas Kardiologu biedrība, lai vērtētu pacienta CIn risku (Van Gelder et al., 2024). $CHA_2DS_2$-VASc skala ir dažādās populācijās validēts rīks, kura pamatā ir punktu sistēma. Nosakot $CHA_2DS_2$-VASc kopējo punktu skaitu, ir iespējams izšķirt zema (0 punkti), vidēja (1 punkts) un augsta riska (2 un vairāk punkti) ĀF pacientus (1.4. tabula).

1.4. tabula

**CHA2DS2-VASc riska skala** (Lip et al., 2010)

| **$CHA_2DS_2$-VASc kategorija** | **Definīcija vai komentārs** | **Punktu skaits** |
|---|---|---|
| C – hroniska sirds mazspēja | Hroniskas sirds mazspējas simptomi un pazīmes (neatkarīgi no kreisā KKIF) vai asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija (KKIF ≤ 40%). | 1 |
| H – hipertensija | Asinsspiediens miera stāvoklī > 140/90 mmHg divos atsevišķos mērījumos vai antihipertensīvo medikamentu lietošana | 1 |

1.4. tabulas turpinājums

| $CHA_2DS_2$-VASc kategorija | Definīcija vai komentārs | Punktu skaits |
|---|---|---|
| $A_2$ – vecums 75 un vairāk gadi | Vecums ir neatkarīgs CIn riska faktors un tam ir lineāra saistība | 2 |
| D – cukura diabēts | Diagnosticēts pirmā vai otrā tipa cukura diabēts vai antidiabētisko medikamentu lietošana | 1 |
| S2 – cerebrāls infarkts, tranzitora išēmiska lēkme vai sistēmiska trombembolija | Iepriekšēja arteriālas trombembolijas epizode ir saistīta ar ļoti augstu risku | 2 |
| V – vaskulāra slimība | Koronāro artēriju slimība, ieskaitot miokarda infarktu, koronāru revaskularizāciju (ķirurģisku vai invazīvu) vai nozīmīgu koronāro artēriju slimību, kas vizualizēta koronarogrāfijā vai citā vizualizācijas izmeklējumā<br>vai<br>Perifēro artēriju slimība: mijklibošana, iepriekšēja perifēro asinsvadu vai aortas revaskularizācija (ķirurģiska vai invazīva) vai kompleksa aortas plāksne (kustīga, ar izčūlojumu, ar kājiņu vai ≥ 4 mm biezumā) | 1 |
| A – vecums 65–74 gadi | Vecums ir neatkarīgs CIn riska faktors un tam ir lineāra saistība | 1 |
| Sc - dzimums | Sieviešu dzimums | 1 |

KKIF – kreisā kambara izsviedes frakcija, CIn – cerebrāls infarkts.

Eiropas Kardiologu biedrības 2024.g. publicētajās vadlīnijās tika uzsvērts fakts, ka dzimuma iekļaušana riska skalā ir apgrūtinoša gan pacientam, gan ārstējošajam ārstam. Tas ir saistīts ar potenciālām sociālām un psihoemocionālām problēmām un traumām cilvēkiem, kuri sevi identificē kā nebinārus, kā arī transpersonām un personām, kuras saņem dzimumhormonu terapiju. Līdz ar to jaunākajās rekomendācijās dzimuma punkts ir izņemts no riska skalas un tiek piedāvāts izmantot $CHA_2DS_2$-VA rīku (Van Gelder et al., 2024).

Eksistē arī citas validētas riska skalas arteriālās trombembolijas un CIn riska prognozēšanai ĀF pacientiem. 2013.g. tika publicēta ATRIA skala, kurā arī izšķir zema (0–5 punkti), vidēja (6 punkti) un augsta riska (vairāk nekā 7 punkti) pacientus. Atšķirībā no $CHA_2DS_2$-VASc, ATRIA skalā neietilpst vaskulārā slimības kritērijs, bet papildus ir iekļauti divi riska faktori – proteīnūrija un glomeruļu filtrācijas ātrums < 45 ml/min vai terminmāla nieru mazspēja. Salīdzinot ar $CHA_2DS_2$-VASc, ATRIA skala sniedza līdzīgus rezultātus (C statistiskais koeficients attiecīgi 0,7 un 0,69) (Singer et al., 2013). 2017. gadā tika publicēts GARFIELD-AF modelis, ar kura palīdzību ir iespējams prognozēt CIn, mirstības un asiņošanas risku (Fox, 2017). Jāpiebilst, ka šobrīd Eiropas kardiologu biedrības vadlīnijas rekomendē klīniskajā praksē izmantot $CHA_2DS_2$-VA, bet Amerikas Kardioloģijas kolēģijas / Amerikas

sirds asociācijas / Amerikas Klīniskās farmakoloģijas kolēģijas / Sirds ritma asociācijas vadlīnijas riska $CHA_2DS_2$-$VAS_c$ skalu (Joglar et al., 2024; Hindricks et al., 2021).

ĀF un demencei ir vairāki kopīgi riska faktori, turklāt abas patoloģijas ir saistītas ar novecošanu. Neraugoties uz to, populācijas pētījumi liecina, ka ĀF neatkarīgi no citiem riska faktoriem paaugstina demences un Alcheimera slimības attīstības risku (Rivard et al., 2022; Giannone et al., 2022). Patlaban precīzi mehānismi, kā tieši ĀF veicina kognitīvo funkciju pasliktināšanos, nav pilnībā noskaidroti, taču pastāv vairāki iespējami patoģenēzes ceļi. Viens no tiem ir hroniska ilgstoša mikro- un makrokardioembolija vai arī mikro- un makrohemorāģijas galvas smadzenēs, kas saistītas ar ilgstošu antikoagulantu lietošanu (Bunch et al., 2020). Neregulāra sirds kambaru saraušanās un sirdsdarbība arī, iespējams, ir viens no mehānismiem demences attīstībā. ĀF raksturojas ar nekoordinētu priekškambaru saraušanos un attiecīgi neregulāru (nereti arī paātrinātu) kambaru saraušanos. Tā rezultātā mazinās sirds izsviedes un minūtes tilpums, kas var izraisīt audu hipoperfūziju. To apstiprina arī pētījuma dati, kuros pacientiem ar ĀF tika veikta galvas smadzeņu magnētiskā rezonanse (MR) pirms un pēc sinusa ritma atjaunošanas. Tika secināts, ka smadzeņu perfūzija palielinājās vidēji par 4,9 $mL*100\ g^{-1}*min^{-1}$ pēc veiksmīgas sinusa ritma atjaunošanās (Gardarsdottir et al., 2020).

Nesenā pētījumā par ĀF vecuma specifisko mirstību secināts, ka laika posmā no 2008. līdz 2019. gadam šie rādītāji Eiropā pieaug. Perioda sākumā mirstība Eiropā vidēji bija 12,3 uz 100 000 iedzīvotāju. Vienpadsmit gadu laikā novērots lineārs pieaugums, un 2019. gadā mirstība sasniedza 15,3 uz 100 000 iedzīvotāju. Izteiktāks pieaugums novērots vīriešu vidū. ĀF mirstības radītāji variē atkarībā no ģeogrāfiskā reģiona – Austrumeiropā, tostarp Latvijā, konstatēta augstāka mirstība nekā Rietumeiropā (Zuin et al., 2024). Vācijā veiktā multicentru pētījumā atklāts, ka mirstība ĀF dēļ hospitalizācijas laikā posmā no 2010. līdz 2017. gadam ir mazinājusies par 0,6%. Galvenie mirstības riska faktori ir liels pacienta vecums, blakusslimības, akūta hospitalizācija, kā arī ārstēšanās liela apjoma ārstniecības iestādē (König et al., 2018).

## 1.5. Ātriju fibrilācijas patofizioloģiskie mehānismi

### 1.5.1. Ektopiska elektriska aktivitāte

ĀF patoģenētiskie mehānismi ir sarežģīti un joprojām nav pilnībā izpētīti. Plaušu vēnu anatomijas un fizioloģijas nozīme ĀF patoģenēzē pirmo reizi tika aprakstīta 1997. gadā. Sākotnēji pētnieki aprakstīja ektopiskas elektriskās aktivitātes avotus deviņiem pacientiem ar medikamentu rezistentu ĀF. Vairāk nekā 50% pacientu ektopijas avots bija kardiomiocītu "uzmavas" (no angļu val. *sleeves*), kas lokalizējas ap plaušu vēnu ietekām kreisajā priekškambarī (Jaïs et al., 1997). Vēlāk šīs novērojums tika apstiprināts arī apjomīgākā pētījumā

(45 pacienti), pierādot, ka šo miokarda zonu izolācija ar ablācijas metodi pārtrauc ĀF (Haïssaguerre et al., 1998). Klīniski ektopiskas aktivitātes nozīme tika pierādīta, veicot ilgstošu sirds ritma monitorēšanu pacientiem ar paroksizmālu ĀF – vairāk nekā 95% gadījumu ĀF palaidējfaktors bija supraventrikulāra ekstrasistolija, kas pēc būtības atbilst ektopiskai trigerektivitātei. Molekulārā līmenī fokālo ektopisko aktivitāti veicina pastiprināts automātisms, kā arī agrīna vai vēlīna pēcdepolarizācija. Taču ĀF gadījumā par galveno mehānismu uzskata vēlīno pēcdepolarizāciju, kuras pamatā ir pārmērīga kalcija jonu izplūde no sarkoplazmatiskā tīkla diastoles laikā (Vincenti et al., 2006). Priekškambaru kardiomiocītu funkcionālajos pētījumos novērots palielināts spontāns kalcija jonu koncentrācijas pieaugums, kas izraisa vēlīnās pēcdepolarizācijas un ektopisko elektrisko aktivitāti (Beavers et al., 2013; Voigt et al., 2014). Tāpat kardiomiocītos ar inducējamu ĀF novērota 2. tipa rianodīna receptoru (RyR2) disfunkcija. Šie receptori lokalizējas sarkoplazmatiskajā tīklā un ir vieni no galvenajiem kalcija jonu transporta nodrošinātājiem (Nattel et al., 2016).

### 1.5.2. *Re-entry* mehānisms

Pētījumi pierāda, ka plaušu vēnas ne tikai nodrošina pastiprinātu ektopisko aktivitāti, bet arī uztur *re-entry* (atgriezeniskā kairinājuma) elektriskā impulsa cirkulāciju (Drewitz et al., 2008). Pacientiem ar ĀF ir izmainītas plaušu vēnu elektroanatomiskās īpašības: tām raksturīga zemāka elektriskā voltāža, ko var reģistrēt elektrofizioloģiskajos izmeklējumos, lēnāka impulsa vadāmība un īsāks efektīvais refraktārais periods. Visas trīs īpašības veicina *re-entry* attīstību un uzturēšanu (Teh et al., 2011). *Re-entry* fenomena molekulārais mehānisms nav tik labi izpētīts, kā ektopiskā aktivitāte. Kālija jonu kanālu ekspresijas izmaiņas kardiomiocītos ir viens no *re-entry* palaidmehānismiem un proaritmiskiem faktoriem. Pacientiem ar paroksizmālu ĀF iekšupvērstās strāvas kālija kanālu apakšvienību (IK1, no angļu val. *inward rectifier current*) ekspresija ir palielināta kreisā priekškambara kardiomiocītos, bet labā priekškambara šūnās tā nav izmainīta. Šis fakts apstiprina arī klīnisko novērojumu, ka galveno lomu ĀF patoģenēzē spēlē kreisais priekškambaris. Kālija kanālu apakšvienību ekspresijas pieaugums saīsina darbības potenciāla ilgumu un hiperpolarizē membrānas miera potenciālu, tādējādi stabilizējot un uzturot *re-entry* elektriska impulsa rotāciju (Nattel et al., 2016).

Priekškambaru fibroze un paplašinājums, kas ir daļa no strukturālās remodelācijas, arī veicina *re-entry* attīstību. Pacientiem ar paroksizmālu ĀF vēro palielinātu pro-fibrotisko signālmolekulu koncentrāciju. Piemēram, labā priekškambara audos vēro angiotensīna II un transformējošā augšanas faktora bēta 1 (angļu val. *transforming growth factor beta 1 – TGFβ1*) molekulu koncentrācijas pieaugumu, kā arī palielinās profibrotisko un hipertrofiju veicinošo substanču – endotelīna I un II – receptoru ekspresija. Kā arī ĀF laikā sirdī palielinās kopējā un

fosforilētā (aktivētā) ERK1/2 (ekstracelulāro signālregulēto kināžu, no angļu val. *extracellular signal-regulated kinase*) un MEK1/2 (mitogēnu aktivēto proteīnkināžu, no angļu val. *mitogen-activated protein kinase*) ekspresija, salīdzinot ar sinusa ritmu. Šādas molekulāras pārmaiņas varētu izskaidrot palielinātu fibroblastu proliferāciju, to diferenciāciju miofibroblastos un tālāku fibrozes attīstību priekškambaru audos pacientiem ar paroksizmālu ĀF (Voigt et al., 2014).

### 1.6. Ātriju fibrilācijas paroksimālas formas progresēšana persistējošā formā

Persistējoša ĀF asociējas ar sliktākiem ārstēšanas rezultātiem un biežāku sarežģījumu attīstību (Nattel et al., 2014). Viens no potenciālajiem šo transformāciju veicinošajiem procesiem ir ĀF lēkmju biežums (De Vos et al., 2012). Tāpat persistējošas formas attīstību var veicināt ar ĀF asociētie riska faktori, blakusslimības, pavadošās kardiovaskulārās slimības, kā arī priekškambaru remodelācija (Allessie et al., 2002). Pētījumu dati liecina, ka tieši elektriskā remodelācija veicina ĀF progresēšanu. Viifelsa (*Wijffels)* pētījumā tika pierādīts, ka mākslīgi provocēta ĀF, izmantojot elektriskos impulsus, veicina persistējošas formas attīstību divu nedēļu laikā (Wijffels et al., 1995). Turklāt persistējošas ĀF gadījumā vēro L tipa kalcija jonu kanālu apakšvienību ICa,L (angļu val. *L-type calcium current*) samazinātu ekspresiju, kuras rezultātā saīsinās refrektārais periods un veidojas *re-entry* impulsa uzturēšana (Yue et al., 1997). ICa,L ekspresijas mazināšanās ir kompensators vai adaptīvs mehānisms – atbildes reakcija uz pārmērīgu kalcija jonu koncentrāciju tahisistolijas laikā (Qi et al., 2008). Citi potenciālie mehānismi ir saistīti ar priekškambaru strukturālu remodelāciju – izmaiņas konneksīnu struktūrā un daudzumā, epikardiālās fibrozes attīstība un šūnu ultrastruktūras izmaiņas (Nattel et al., 2016). Galvenā pazīme, kas atšķir paroksizmālu formu no persistējošas, ir lēkmes spontāna kupēšanās, kas raksturīga paroksizmālajai formai (Van Gelder et al., 2024). Literatūrā trūkst datu par to, kas veicina ĀF lēkmes spontānu apturēšanu, kā arī līdz galam nav skaidrs, kuriem pacientiem un kāpēc attīstās vai neattīstās elektriskā un strukturālā sirds remodelācija.

### 1.7. Ātriju fibrilācijas diagnostika

ĀF diagnostikas pamatā ir EKG, kurā nav saskatāmi P viļņi un tiek reģistrēti neregulāri RR intervāli (ja nav pilnas atrioventrikulāras blokādes). Klīniska ĀF ir simptomātiska vai asimptomātiska; to diagnosticē ar EKG (12 novadījumu vai cita veida EKG pierakstu) un tās ilgumam jābūt vismaz 30 sekundēm. Jāpiebilst, ka šobrīd literatūrā turpinās diskusijas par minimālo ĀF ilgumu, ko uzskatīt par klīniski nozīmīgu, taču vismaz 30 sekundes gara ĀF epizode noteikti prasa papildus monitorēšanu un CIn riska izvērtēšanu. Šobrīd liela nozīme ĀF diagnostikā ir implantējamām ierīcēm un viedierīcēm, jo ar to palīdzību ir iespējams detektēt

subklīnisku aritmijas formu (Van Gelder et al., 2024). Izmantojot EKG, ir iespējams identificēt arī citas patoloģijas, kas var ietekmēt ārstēšanas taktiku vai papildus izmeklējumu nepieciešamību (piemēram, pagarinātu QT intervālu, Volfa-Parkinsona-Vaita fenomenu, sirds dobumu palielināšanās pazīmes u. c.). Konstatējot ĀF, pacientam ir nepieciešams veikt arī laboratorisko diagnostiku, lai konstatētu potenciālas blakusslimības un riska faktorus. Piemēram, ja tiek diagnosticēta hroniska nieru slimība un samazināts glomerulu filtrācijas ātrums, ĀF ārstēšanā ir jāpielāgo medikamentu izvēle un to devas. Tāpat, izmantojot laboratorisko diagnostiku, iespējams noteikt ar ĀF asociētus riska faktorus, piemēram, hipertireozi vai cukura diabētu) (Joglar et al., 2024).

Transtorakālā EhoKG ir pamatizmeklējums sirds vizualizācijai pacientiem ar ĀF. Ar EhoKG palīdzību iespējams iegūt datus par sirds dobumu izmēriem, miokarda biezumu un kontraktilitāti, vārstuļu patoloģijām un spiedienu sirds kambaros. KKIF ir rādītājs, kas nosaka kādu antiaritmisko terapiju drīkst pielietot konkrētam pacientam. Turklāt, pamatojoties uz EhoKG datiem, var tikt pieņemts lēmums par ritma vai frekvences kontroles stratēģiju (Joglar et al., 2024). Izmantojot EhoKG, iespējams detalizēti izvērtēt kreisā priekškambara anatomiju un funkciju, kas, savukārt, var ietekmēt ārstēšanas gaitu. Lielāks kreisā priekškambara tilpums uz pazemināta longitudinālā funkcija ir saistīta ar biežākiem ĀF recidīviem pēc kateterablācijas (Mouselimis et al., 2020).

Literatūrā ir relatīvi maz informācijas par sirds MR pielietošanu ĀF pacientu aprūpē. Galvenokārt tiek uzsvērta MR nozīme kreisā priekškambara anatomijas un funkcijas izvērtēšanā. Ar MR metodi ir iespējams precīzi noteikt kreisā priekškambara diametru, tilpuma indeksu, formu, iztukšošanās funkciju, longitudinālo funkciju un relaksācijas laiku (Ghafouri et al., 2021). Izmeklējums var palīdzēt noteikt kreisā priekškambara austiņas ieejas atveres lielumu, kas ir būtiski, plānojot austiņas slēgšanu pacientiem ar ĀF (Bhuta et al., 2023). MR ir pamatizmeklējums audu morfoloģijas izvērtēšanai, tai skaitā fibrozes noteikšanai. Izteiktāka fibroze ir asociēta ar lielāku ĀF recidīvu skaitu pēc kateterablācijas, tāpēc MR var pielietot, plānojot invazīvu ārstēšanu (Lee et al., 2019). Jāatzīmē, ka šobrīd aktuālajās vadlīnijās sirds MR netiek rekomendēta kā rutīnas izmeklējums ĀF pacientiem (Van Gelder et al., 2024; Joglar et al., 2024). Galvenokārt, to pielieto pētniecības nolūkos vai gadījumos, kad sirds vizualizācija ar EhoKG ir suboptimāla un neinformatīva (piemēram, izteikti adipoziem pacientiem vai cilvēkiem ar krūškurvja deformāciju). Šobrīd literatūrā trūkst datu par sirds MR nozīmi kambaru struktūras un funkcijas izvērtēšanā tieši ĀF pacientiem.

## 1.8. Ātriju fibrilācijas prognoze

ĀF prognoze ir variabla. Visbiežāk tā nav dzīvībai bīstama aritmija, bet ir slimība ar ilgstošu gaitu, kas ietekmē pacienta ilgtermiņa prognozi. Viens no būtiskiem faktoriem ir blakusslimību klātbūtne. Pacientiem, kuriem nav citu saslimšanu vai riska faktoru, visu cēloņu un kardiovaskulārā mirstība ir zemāka, salīdzinot ar tiem, kuriem ir citas kardiovaskulāras vai ekstrakardiālas slimības (Potpara et al., 2012; Mertz et al., 2022).

ĀF esamība pasliktina prognozi arī pacientiem ar citām kardiovaskulārām slimībām. Akūtas sirds mazspējas un jaunas ĀF gadījumos ir augstāka mirstība, salīdzinot ar pacientiem ar sinusa ritmu (Choi et al., 2022). Tāpat HSM un ĀF ir augstāka mirstība un lielāks hospitalizāciju skaits (Zafrir et al., 2018). Turklāt pacientiem ar aortālo stenozi, akūtu miokarda infarktu, plaušu artērijas tromboemeboliju, pirmā vai otrā tipa cukura diabētu un esošo ĀF ir augstāki mirstības radītāji (Laenens et al., 2023; Luo et al., 2021; Karayiannides et al., 2022; Liu et al., 2021).

Eiropas reģistra dati liecina, ka viena gada mirstība ĀF pacientiem ir augsta (5,7%) un galvenais tās cēlonis ir kardiovaskulārie notikumi. Neatkarīgi mirstības prognozētāji (paredzamās vērtības) ir vecums, hroniska nieru slimība, hroniska plaušu slimība, malignitāte, tranzitora išēmiska lēkme, asiņošana, HSM un diurētisko līdzekļu lietošana (Lip et al., 2014).

## 1.9. Ātriju fibrilācijas ārstēšana

ĀF ārstēšanas pamatā ir pacientcentrēta pieeja, kur lēmumu pieņemšana tiek dalīta starp multidisciplināro veselības aprūpes speciālistu komandu un pašu pacientu. Ārstēšanas pieeja ir daudzpusīga un ietver simptomu kontroli, dzīvesveida korekcijas, psihosociālu atbalstu, blakusslimību ārstēšanu, kā arī medikamentozo terapiju, kardioversijas un ablācijas veikšanu. Ārstēšanas un aprūpes sistēmai ir jābūt pieejamai katram pacientam. Nepieciešamības gadījumā ir jābūt pieejamai arī terciārajai aprūpei specializētajos centros. Lai to nodrošinātu, ir nepieciešama pacientu un medicīnas personāla izglītošana un aktuālo zināšanu papildināšana, tehniskais atbalsts, kā arī multidisciplināras komandas izveide. 2024. gada Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijas rekomendē izmantot AF-CARE pieeju, lai nodrošinātu modernu aprūpi:

- C (*Comorbidity)* – blakusslimību un riska faktoru kontrole;
- A (*Avoid stroke un thromboembolism)* – izvairīšanās no CIn un trombembolijas,
- R (*Reduce symptoms by rate and rhythm control*) – simptomu mazināšana, kontrolējot frekvenci un ritmu;
- E (*Evaluation and dynamic reassessment)* – izvērtēšana un dinamiska novērtēšana (Van Gelder et al., 2024).

### 1.10. Blakusslimību un riska faktoru kontrole

Vairākas blakusslimības un riska faktori ir saistīti ar ĀF attīstības un recidīva risku. To kontrole un ārstēšana ir viens no multidisciplināras ĀF ārstēšanas pamatiem (Van Gelder et al., 2024).

Pacientiem ar ĀF arteriālā hipertensija palielina CIn, asiņošanas, sirds mazspējas un kardiovaskulārās mirstības risku. Ir definēts asinsspiediena mērķis, ko būtu nepieciešams sasniegt lielākai daļai pacientu: sistoliskais asinsspiediens 120–129 mmHg, bet diastoliskais – 70–79 mmHg. Gados vecākiem pacientiem ar augstu kritienu risks, kā arī pacientiem, kuri slikti tolerē antihipertensīvo terapiju, sistoliskā asinsspiediena mērķis ir zem 140 mmHg vai iespējami minimāls līmenis, ko pacients spēj tolerēt. Hipertensijas ārstēšana (gan nefarmakoloģiska, gan farmakoloģiska) ir viens no ĀF ārstēšanas un aprūpes pamatiem (Pathak et al., 2015; Pinho-Gomes et al., 2021). Literatūrā pieejamie dati liecina, ka angiotezīna receptoru blokatori vai angiotenzīnkonvertējoša enzīma inhibitori uzrāda vislielāko efektu ĀF profilaksē (Schneider et al., 2010).

Hroniska sirds mazspēja (HSM) nosaka prognozi pacientiem ar ĀF, kā arī ir nozīmīgs un bieži sastopams ĀF riska faktors (Blum et al., 2019). HSM ārstēšana atbilstoši aktuālajām vadlīnijām mazina priekškambaru un kambaru remodelāciju, kas savukārt mazina ĀF attīstības risku (McDonagh et al., 2021, 2023). Normovolēmijas nodrošināšana pacientiem ar HSM ne tikai mazina simptomus, bet arī nodrošina labāku sirds ritma un frekvences kontroli (Van Gelder et al., 2024).

Pacientiem ar ĀF un cukura diabētu ir sliktāka prognoze, biežāk attīstās kardiovaskulārie notikumi un ir augstāka mirstība. Novērojumu pētījumos cukura diabēta ārstēšana ir saistīta ar mazāk izteiktiem ĀF simptomiem, retākām ĀF lēkmēm, kā arī noturīgāku sinusa ritma saglabāšanu. Šobrīd trūkst pierādījumu par kāda konkrēta antidiabētiskā medikamenta lielāku efektivitāti tieši ĀF pacientiem, taču aktuālās Eiropas Kardiologu biedrības ĀF ārstēšanas vadlīnijas rekomendē rūpīgu glikēmijas kontroli pacientiem ar cukura diabētu, lai mazinātu nevēlamus notikumus un simptomus (Van Gelder et al., 2024).

Liekais svars (ĶMI > 25 kg/m$^2$) un aptaukošanās (ĶMI ≥ 30 kg/m$^2$) ir saistīti ar augstāku ĀF un citu priekškambaru aritmiju recidīvu risku pēc ablācijas (Providência et al., 2019). Šiem pacientiem tiek rekomendēta svara redukcija par vismaz 10% tiecoties uz ĶMI mērķi < 27 kg/m$^2$. Pacientiem ar ĶMI > 40 kg/m$^2$ papildus dzīvesveida korekcijām ir apsverama bariatriskā ķirurģija, lai uzlabotu ritma kontroles efektivitāti (Van Gelder et al., 2024; Abed et al., 2013; Pathak et al., 2015).

Obstruktīva miega apnoja ir bieži sastopams, bet nepietiekami diagnosticēts ĀF riska faktors. Šobrīd nav vienotas rekomendācijas par miega apnojas skrīningu, taču tas būtu

apsverams ĀF pacientiem, kuriem tiek pielietota ritma kontroles stratēģija (Van Gelder et al., 2024). Novērojuma pētījumos ir atklāts, ka pacientiem ar obstruktīvu miega apnoju, kuri nesaņem pozitīva spiediena (CPAP) terapiju apnojas ārstēšanai, ir sliktāki ĀF ārstēšanas rezultāti un lielāks aritmijas recidīvu skaits (Kanagala et al., 2003).

Samazināta kardiorespiratorā kapacitāte ir asociēta ar ĀF atjaunošanos pēc kateterablācijas. Savukārt, uzlabojot to, mazinās ĀF lēkmju biežums, īpaši gados vecākiem pacientiem (Pathak et al., 2015). Metaanalīzē secināts, ka regulāras aerobas fiziskas aktivitātes mazina ĀF simptomus un uzlabo dzīves kvalitāti (Osbak et al., 2011).

Alkohola lietošana palielina nevēlamu notikumu risku pacientiem ar ĀF, piemēram, tromboembijas, mirstības un hospitalizācijas risku. Savukārt, pacientiem, kuri lieto orālos antikoagulantus, alkohols palielina asiņošanas risku, veicina nevēlamu medikamentu metabolisma mijiedarbību un mazina līdzestību. Lai mazinātu ĀF recidīvus, tiek rekomendēts samazināt alkohola patēriņu līdz mazāk nekā 30 gramiem nedēļā (Van Gelder et al., 2024; Voskoboinik et al., 2020).

### 1.11. Cerebrāla infarkta un trombembolijas profilakse

Pacientiem ar ĀF CIn risks ir piecas reizes lielāks nekā vispārējā populācijā (Wolf et al., 1991). Efektīvu CIn profilaksi spēj nodrošināt antikoagulantu lietošana, savukārt antiagregantu lietošana nav efektīva (Hart et al., 2007; Själander et al., 2014). Līdz ar to antikoagulantu lietošana ir apsverama visiem ĀF pacientiem, izņemot tos, kuriem ir ļoti zems CIn risks pēc $CHA_2DS_2$-VA riska skalas. Ilgstoša orālo antikoagulantu lietošana ir rekomendēta visiem pacientiem ar $CHA_2DS_2$-VA punktu skaitu divi un vairāk un var tikt apsvērta tiem, kuriem ir vismaz viens punkts (Hart et al., 2007). Zema riska pacientiem tiek rekomendēts periodiski veikt atkārtotu riska izvērtēšanu. Atsevišķa riska grupa ir pacienti ar hipertrofisku kardiomiopātiju vai sirds amiloidozi – šajos gadījumos rekomendē lietot orālo antikoagulantu terapiju neatkarīgi no $CHA_2DS_2$-VA punktu skaita (Lozier ett al., 2019; Vilches et al., 2022; Hsu et al., 2020). Tiešas darbības antikoagulanti (rivaroksabāns, edoksabāns, apiksabāns, dabigatrāns), nevis K vitamīna antagonisti (piemēram, varfarīns), tiek rekomendēti kā pirmā izvēle ĀF pacientiem CIn un trombembolijas profilaksei. Tiešas darbības antikoagulantu pārākums ir saistīts ar zemāku smagas asiņošanas (tostarp intrakraniālas asiņošanas) risku; turklāt, tos lietojot, nav nepieciešama antikoagulācijas efektivitātes monitorēšana, atšķirībā no K vitamīna antagonistiem. Izņēmums ir pacienti ar mehāniskām sirds vārstuļu protēzēm vai vidēji smagu līdz smagu mitrālā vārstuļa stenozi, kuriem K vitamīna antagonisti joprojām ir vienīgie pierādīti efektīvie orālie antikoagulanti (Van Gelder et al., 2024).

Lai gan zelta standarts CIn profilaksē ĀF pacientiem ir antikoagulantu lietošana, pastāv arī nefarmakoloģiskas metodes. Perkutāna kreisā priekškambara austiņas slēgšana ir mazinvazīva metode, ar kuras palīdzību tiek slēgta galvenā trombu veidošanās vieta sirdī. Atbilstoši aktuālajām vadlīnijām šo metodi šobrīd var apsvērt pacientiem, kuriem ir kontrindikācijas ilgtermiņa antikoagulantu lietošanai (Van Gelder et al., 2024). Tirgū ir pieejamas divas ierīces, kas ir pierādījušas savu drošību un efektivitāti – *Watchman* un *Amulet* oklūderi (Reddy et al., 2017; Lakkireddy et al., 2021). Jāņem vērā, ka pēc oklūdera implantācijas pacientam nepieciešama ilgstoša antitrombotiska terapija ar antiagregantiem, kas arī palielina asiņošanas risku. Turklāt, lai gan procedūra ir mazinvazīva, tā ir saistīta ar potenciālām komplikācijām (piemēram, CIn, asiņošana, izsvīdums perikardā, trombu veidošanās uz ierīces, vaskulāras komplikācijas vai nāve) (Boersma et al., 2016; Garg et al., 2020; Hildick-Smith et al., 2020).

Ir iespējama arī ķirurģiska kreisā priekškambara slēgšana, ko veic sirds operācijas laikā. Šī metode efektīvi mazina CIn risku papildus antikoagulantu terapeitiskam efektam. Pētījumā netika salīdzināta ķirurģiskas austiņas slēgšanas un antikoagulantu efektivitāte (Tsai et al., 2015), tādēļ šobrīd ķirurģisku kreisā priekškambara austiņas slēgšanu rekomendē veikt kā papildinājumu antikoagulantu lietošanai tiem pacientiem, kuriem tiek veikta sirds operācija citu iemeslu dēļ (Van Gelder et al., 2024). Tāpat ķirurģiska slēgšana papildus farmakoloģiskai terapijai ir apsverama pacientiem, kuriem tiek veikta endoskopiska vai hibrīda ablācija ĀF ārstēšanai (S. Zhang et al., 2022).

Rekomendējot antikoagulantu lietošanu, jāņem vērā asiņošanas risks un jāvērtē visi modificējamie un nemodificējamie riska faktori. Pacientiem tiek rekomendēts stingi kontrolēt arteriālo asinsspiedienu, samazināt alkohola patēriņu, izvairīties no citiem antitrombotiskiem un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, ja to lietošana nav klīniski indicēta. Papildus var apsvērt protona sūkņa inhibitoru lietošanu, ja ir augsts gastrointenstinālas asiņošanas risks. Jāņem vērā arī potenciālā farmakoloģiskā mijiedarbība starp dažādu grupu medikamentiem, kas var ietekmēt antikoagulantu efektivitāti un drošību (DiMarco et al., 2005; Schulman et al., 2008; Olesen et al., 2011).

### 1.12. Simptomu mazināšana, pielietojot ritma un frekvences kontroli

Lielākajai daļai ĀF pacientu ir nepieciešama terapija, lai kontrolētu sirdsdarbības frekvenci, veiktu sinusa ritma atjaunošanu, to noturētu un mazinātu simptomus. Kardiologu vidū turpinās diskusijas par to, kura stratēģija sniedz labākus iznākumus – frekvences vai ritma kontrole. Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijas rekomendē veikt ritma kontroli visiem pacientiem, kuriem tas ir iespējams un pamatots (Van Gelder et al., 2024).

### 1.12.1. Frekvences kontrole ātriju fibrilācijas pacientiem

Sirdsdarbības frekvences kontrole ir viens no pamatmehānismiem ĀF radīto simptomu mazināšanā. Šo stratēģiju pielieto gan paroksizmālas, gan persistējošas un permanentas ĀF formas gadījumā. Turklāt frekvences kontrole ir visbiežāk pielietotā sākotnējā taktika akūtos gadījumos (Hess et al., 2020). Eksistē farmakoloģiskas un nefarmakoloģiskas metodes. Medikamentu izvēle pamatojas uz kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF) un HSM esamību. Pacientiem ar HSM un KKIF > 40% var pielietot bēta blokatorus, ne-dihidropiridīna kalcija kanālu blokatorus (verapamilu un diltiazemu) vai digoksīnu. Savukārt, ja izsviedes frakcija ir ≤ 40%, verapamils un diltiazēms ir kontrindicēti, jo tie var pasliktināt sirds mazspējas gaitu (Nikolaidou et al., 2009). Ir iespējams arī kombinēt medikamentus, taču šādos gadījumos jāveic rūpīga frekvences monitorēšana, lai nepieļautu bradikardijas attīstību. Sirdsdarbības frekvences mērķis ĀF pacientiem nav strikti definēts, taču akūtā situācijā rekomendēts panākt < 110 reizes minūtē. Ja, sasniedzot šo frekvenci, sūdzības saglabājas, ir apsverama stingrāka kontrole. Ja nepieciešama steidzama frekvences mazināšana (parasti akūtos gadījumos), apsverama intravenoza medikamentu ievade, piemēram, bēta blokatoru (esmolola, metoprolola), digoksīna vai amiodarona (Andrade et al., 2016).

Nefarmakoloģiska frekvences kontroles metode ir atrioventrikulārā mezgla ablācija un elektrokardiostimulatora implantācija. Šo metodi izvēlas galvenokārt gados vecākiem pacientiem ar permanentu ĀF formu, kuriem, pielietojot medikamentozu frekvences kontroli, neizdodas mazināt simptomus un panākt normosistoliju (Brignole et al., 2018). Jāpiebilst, ka šajā situācijā pacients ir pilnīgi atkarīgs no elektrokardiostimulatora darbības. Ja papildus pacientam ir bijusi vismaz viena hospitalizācijas epizode sirds mazspējas dēļ, ir apsverama sirds resinhronizācijas ierīces implantācija (Brignole et al., 2021).

### 1.12.2. Ritma kontrole ātriju fibrilācijas pacientiem

Ritma kontroles pamatā ir sinusa ritma atjaunošana un noturēšana. Tā ietver elektrisko vai farmakoloģisko kardioversiju, perkutāno kateterablāciju, endoskopisko vai hibrīda ablāciju un ķirurģisko ablāciju. Akūtā situācijā, ja pacientam ir hemodinamiska nestabilitāte, elektrokardioversija (EKV) ir pamata ārstēšanas metode. EKV veic īslaicīgā intravenozā narkozē (ar midazolāmu, propofolu vai etomidātu). To iespējams droši veikt gan akūtā situācijā, gan plānveida kārtā, sagatavojot pacientu procedūrai (Stiell et al., 2021). Procedūras laikā nepieciešams veikt sirds ritma, skābekļa saturācijas un arteriālā asinsspiediena monitorēšanu. Lai nodrošinātu drošus apstākļus, veicot EKV, jābūt pieejamam atropīnam, izoproterenolam vai transkutānai elektrokardiostimulācijai, ko varētu pielietot pēc EKV bradikardijas gadījumā. Tiek rekomendēts izmantot bifāziskos defibrilatorus, jo tiem ir lielāka efektivitāte, salīdzinot ar

monofāziskajiem (Gurevitz et al., 2005). Defibrilatora elektrodus parasti novieto anterolaterālā vai anteroposteriorā pozīcijā. Pētījumos netika atklāta starpība starp abām pozīcijām attiecībā uz sinusa ritma atjaunošanas efektivitāti (Schmidt et al., 2021). Lai nodrošinātu maksimālu efektivitāti, EKV laikā rekomendē veikt aktīvu kompresiju uz elektrodiem, kā arī izvēlēties maksimālo enerģijas lādiņu (360 džouli), nevis pakāpeniski to palielināt (125, 200, 250 džouli) (Schmidt et al., 2020; Squara et al., 2021). Lai palielinātu sinusa ritma atjaunošanas iespēju un veicinātu tā noturēšanu, 3-4 dienas pirms EKV rekomendē lietot antiaritmiskos līdzekļus, piemēram, flekainīdu, ibutilīdu, propafenonu vai amiodaronu (Van Gelder et al., 2024). Farmakoloģiskā kardioversija ir mazāk efektīva nekā EKV, un tās efektivitāte mazinās, pieaugot ĀF lēkmes ilgumam (Zhu et al., 2022). Antiaritmiskā medikamenta izvēle, lai veiktu sinusa ritma atjaunošanu, ir atkarīga no blakusslimību, īpaši kardiovaskulāro slimību, esamības (1.5. tabula).

1.5. tabula

**Antiaritmiskie medikamento, kurus izmanto farmakoloģiskai kardioversijai**
(Van Gelder et al., 2024)

| AAM klase | AAM nosaukums | AAM ievade | Sākotnēja deva | Ilgtermiņa deva | Kontrindikācijas un piesardzība |
|---|---|---|---|---|---|
| IC | Flekainīds | Perorāli | 200–300 mg | 50−150 mg divas reizes dienā | Smaga KSS, Brugadas sindroms, kreatinīna klīrenss < 35 mL/min/1.73 $m^2$. Nepieciešams lietot kopā ar AV mezglu bloķējošu medikamentu. Pārtraukt medikamenta ievadi, ja QRS komplekss pagarinās > 25% vai attīstās Hisa kūlīša kājiņu blokāde. Lietot piesardzīgi pacientiem ar sinusa mezgla vai AV mezgla disfunkciju |
| | | Intravenozi | 1–2 mg/kg 10 minūšu laikā | | |
| | Propafenons | Perorāli | 450–600 mg | 150–300 mg trīs reizes dienā | |
| | | Intravenozi | 1.5–2 mg/kg 10 minūšu laikā | | |
| III | Amiodarons | Intravenozi | 300 mg 30–60 minūšu laikā, līdz 900–1200 mg 24 stundu laikā | | Intravenoza ievade var izraisīt flebītu Var izraisīt hipotensiju, bradikardiju, pagarināt QT intervālu Tireotoksikozes risks Mijiedarbība ar citiem medikamentiem |
| | | Perorāli | 200 mg trīs reizes dienā 4 nedēļas | 200 mg dienā | |
| | Ibutilīds | Intravenozi | 1 mg 10 minūšu laikā (0.01 mg/kg, ja svars <60 kg) | 1 mg 10 minūšu laikā | QT intervāla pagarināšana Nedrīkst izmantot pacientiem ar izteiktu kreisā kambara hipertrofiju vai zemu kreisā kambara izsviedes frakciju Proaritmisks efekts |

1.5 tabulas turpinājums

| AAM klase | AAM nosaukums | AAM ievade | Sākotnēja deva | Ilgtermiņa deva | Kontrindikācijas un piesardzība |
|---|---|---|---|---|---|
| III | Vernakalants | Intravenozi | 3 mg/kg 10 minūšu laikā (maksimāli 339 mg) | 2 mg/kg 10 minūšu laikā (maksimāli 226 mg) | Nedrīkst izmantot pacientiem ar hipotensiju, nesenu akūtu koronāro sindromu, aortālo stenozi, HSM III-IV funkcionālo klasi, pagarinātu QT intervālu<br>Var pagarināt QT intervālu vai QRS kompleksu<br>Var izraisīt hipotensiju vai kambaru tahikardiju |

AAM – antiaritmisks medikaments; AV mezgls – atrioventrikulārs mezgls; HSM – hroniska sirds mazspēja; KSS – koronāra sirds slimība

Antiaritmiskos medikamentus (AAM) izmanto arī pēc sinusa ritma atjaunošanas, lai veicinātu ritma noturēšanu un mazinātu ĀF lēkmju biežumu. Nozīmējot AAM ilgtermiņa lietošanai, jāņem vērā to proaritmiskais efekts, kontrindikācijas un potenciālās blakusparādības (1.5. tabula).

Katetrablācija ir mazinvazīva ārstēšanas metode, ar kuras palīdzību ir iespējams mazināt ĀF lēkmju atkārtošanos un uzlabot dzīves kvalitāti pacientiem ar simptomātisku paroksizmālu vai persistējošu ĀF, ja pacients netolerē AAM vai tie ir neefektīvi (Wilber et al., 2010; Calkins et al., 2009; Jaïs et al., 2008). Plaušu vēnu izolācija ir pamatmetode paroksizmālas ĀF gadījumā (Van Gelder et al., 2024). Procedūras laikā tiek izolēts aritmogēnais avots kreisajā priekškambarī – plaušu vēnu miokarda kabatas. Izolāciju ir iespējams panākt, pielietojot dažādus enerģijas veidus – radiofrekvences enerģiju vai krioablāciju (Oral et al., 2002). Jaunāka tehnoloģija ir pulsa lauka ablācija, kuras pamatā esošā augstas amplitūdas pulsējošā enerģija nodrošina specifisku audu elektroporāciju (Chun et al., 2024). Pacientiem ar persistējošu ĀF formu veic gan plaušu vēnu izolāciju, gan substrāta modifikāciju (zemas voltāžas ablāciju pēc elektroanatomiskas priekškambara kartēšanas), taču optimāla kateterablācijas tehnika šobrīd nav definēta (Huo et al., 2022). Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijas rekomendē veikt kateterablāciju kā pirmās izvēles ritma kontroles stratēģiju pacientiem ar simptomātisku paroksizmālu ĀF, kā arī apsvērt to pacientiem ar persistējošu ĀF formu. Ar pirmās klases indikāciju, katetrablācija tiek rekomendēta pacientiem ar tahikardijas inducētu kardiomiopātiju un HSM ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju. Tāpat tā būtu apsverama pacientiem ar bradisistolisku ĀF vai sinusa mezgla pauzēm un pacientiem ar HSM ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju (Van Gelder et al., 2024).

Ja pacientiem ar paroksizmālu ĀF atkārtotas kateterablācijas procedūras ir neefektīvas, iespējams pielietot endoskopisku vai hibrīda ablāciju. Tā ir minimāli invazīva ķirurģiska epikardiāla

ablācija, ko veic, izmantojot torakoskopisku vai subksifoidālu pieeju. Hibrīda ablācija savukārt apvieno epikardiālu endoskopisko un endokardiālu kateterablāciju vienlaicīgi. Kombinējot abas pieejas, iespējams panāk efektīvāku transmurālu ablāciju (Van Gelder et al., 2024).

ĀF pacientiem, kuriem tiek veikta mitrālās sirdskaites ķirurģiska korekcija un kuriem ir indicēta ritma kontrole, rekomendē operācijas laikā veikt ķirurģisku ablāciju (Cheng et al., 2010; Gillinov et al., 2015). Visplašāk pielietota ir *Maze* procedūra (Melby et al., 2006). Ķirurģiskas ablācijas veikšana ir apsverama arī tad, ja tiek veikta cita (ne mitrālā vārstuļa) sirds operācija (Van Gelder et al., 2024; Barnett et al., 2006).

### 1.13. Ģenētiskā izmeklēšana kardioloģijā

Daudzu kardiovaskulāro slimību ģenētiskā etioloģija ir zināma jau vairāk nekā 30 gadus. Ģenētisko testēšanu kardioloģijā pielieto gadījumos, ja ir zināma vai ir pamatotas klīniskas aizdomas par pārmantotu slimību – dažādu kardiomiopātiju, kanalopātiju, aortopātiju, hiperlipidēmiju un iedzimtu sirdskaišu gadījumā (Ackerman et al., 2011; Wilde et al., 2022). Tāpat testēšana indicēta gadījumos, kad ģimenē ir zināms slimību izraisošs ģenētiskais variants, kas tiek pārmantots, un konkrētam indivīdam ir risks šo variantu mantot un dzīves laikā iegūt slimības fenotipu. Šī pēdējā indikācija ir īpaši svarīga slimībām, kuru pirmā klīniskā manifestācija var būt dzīvībai bīstami ritma traucējumi un pēkšņa kardiālā nāve (Musunuru et al., 2020).

Pastāv divas ģenētisko, tai skaitā kardioģenētisko slimību grupas. Viena grupa ir monogēnas slimības – tās parasti izraisa viena gēna viens vai divi patogēni varianti (agrāk izmantots termins "mutācijas"), un šādas slimības ģimenē pārmantojas no paaudzes paaudzē. Otra grupa ir slimības, kuru attīstību veicina vairāku ģenētisku variantu un vides faktoru kombinācija; šādas slimības retāk pārmantojas no paaudzes paaudzē. Abās grupās nozīmīgu lomu fenotipa attīstībā spēlē arī vides faktori (Wilde et al., 2022).

Slimību izraisošie ģenētiskie varianti tiek klasificēti, atkarībā no to biežuma populācijā un iespējamā efekta uz fenotipa attīstību. Monogēnas slimības izraisošie varianti parasti ir ļoti reti sastopami populācijā (< 0,01%) un tiem ir izteikta ietekme uz fenotipu. Šobrīd literatūrā ir dati par aptuveni 7000 monogēnām slimībām un ar tām asociētiem 4000 gēniem (Claussnitzer et al., 2020). Arī kardioloģijā ir vairākas monogēnas slimības, piemēram hipertrofiskā kardiomiopātija, dilatācijas kardiomiopātija, aritmogēnā labā kambara kardiomiopātija, garā QT intervāla sindroms (*L*QT*S*, no angļu val. *long* QT *syndrome*), Brugadas sindroms, kateholamīnerģiskā polimorfā ventrikulārā tahikardija un citas. Savukārt biežie ģenētiskie varianti (prevalence populācijā 1–5%) palielina slimības attīstības risku, bet katras konkrētas

biežas variācijas efekts uz fenotipu ir neliels. Variantiem ar prevalenci < 1–2% ir mērens efekts uz slimības attīstības risku (Wilde et al., 2022).

1977. gadā tika aprakstīta jauna sekvencēšanas tehnoloģija (Sangera sekvencēšana), kas kļuva par pamatu DNS secības nolasīšanai (Sanger et al., 1977). Pateicoties tai, tika atklāts ģenētiskais pamatojums daudzām slimībām, un joprojām arī mūsdienās Sangera sekvencēšana tiek pielietota pētniecībā un klīniskajā medicīnā kā zelta standarts precizitātes ziņā (Wilde et al., 2022). Jāpiebilst, ka metodei ir arī trūkumi. Vienas reakcijas laikā ir iespējams nolasīt apmēram 1000 bāzu pāru, un ar vienu reakciju parasti var nolasīt vienu eksonu. Lielie gēni satur simtiem eksonu (piemēram, *TTN* gēnam ir 364 eksoni), līdz ar to ir nepieciešamas daudzas laikietilpīgas un dārgas reakcijas, lai nosekvencētu visu gēnu. Šo problēmu spēj atrisināt "nākamās paaudzes sekvencēšana" (*NGS*, no angļu val. *Next generation sequencing*), kas spēj paralēli sekvencēt vairākus DNS fragmentus. Galvenās *NGS* tehnoloģijas priekšrocības ir ātrums un relatīvi zemākas izmaksas. (Margulies et al., 2005) Izmantojot *NGS*, ir iespējams ātri un efektīvi sekvencēt gēnu paneļus, pilnu eksomu, genomu vai transkriptomu (Ng et al., 2009; Wilde et al., 2022).

### 1.14. Retas ģenētiskas variācijas un ātriju fibrilācija

Retas ģenētiskas variācijas ir reti sastopamas populācijā; tām ir liela ietekme uz fenotipa attīstību, un tās izraisa monogēnas slimības. Taču dažreiz, lai slimība attīstītos, nepietiek tikai ar patogēnā varianta esamību. Monogēnām slimībām ir raksturīga nepilna penetrance – slimība attīstīsies tikai daļai indivīdu, kuri ir patogēnā varianta nēsātāji. Tapāt ir raksturīga variabla ekspresivitāte – indivīdiem ar vienādu patogēno variantu ir atšķirīgas klīniskās izpausmes un slimības smagums (Zlotogora et al., 2003). Penetranci un ekspresivitāti nosaka daudzi vides un ģenētiskie faktori. Piemēram, pacientiem ar hipertrofisko kardiomiopātiju sarkomēru gēnu variantu penetrance variē no 32% līdz 65%, un to vismaz daļēji nosaka aptaukošanās un hipertensijas esamība (Topriceanu et al., 2024). Tāpat monogēnas slimības penetranci un ekspresivitāti var ietekmēt vairāki ģenētiskie modifikatori. Tas apskatīts pētījumā, kurā tika iekļauti kardiomiopātiju pacienti no *UK Biobank* datubāzes. Pacientiem ar hipertrofisko vai dilatācijas kardiomiopātiju, kuriem ir slimību asociētie retie ģenētiskie varianti, bija augstāks arī PRS (poligēnais riska rādītājs), salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kuri arī ir patogēno ģenētisko variantu nēsātāji (Klasfeld et al., 2025).

Ne visas retās ģenētiskās variācijas ir slimību izraisošas. 2015. gadā Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledža (*American College of Medical Genetics and Genomics* – ACMG) un Molekulārās patoloģijas asociācija publicēja vadlīnijas, kurās detalizēti aprakstīts kā veikt ģenētisko variantu analīzi. Tiek rekomendēts visus variantus klasificēt piecās

grupās – patogēns, ticami patogēns, neskaidras nozīmes variants, ticami labdabīgs un labdabīgs. Klasifikācija pamatojas uz vairākiem kritērijiem un to kombināciju (1. un 2. pielikums) (Richards et al., 2015).

Laika gaitā tiek rekomendēts atkārtoti pārskatīt variantu klasifikāciju, jo, pieaugot informācijas apjomam literatūrā, variantu klase var mainīties. Piemēram, pateicoties tam, ka kļūst pieejami dati par biežu variantu sastopamību populācijā, daudzi neskaidras nozīmes varianti tiek pārklasificēti par ticami labdabīgiem (Richards et al., 2015). Biežākajām monogēnajām kardiomiopātijām un kanalopātijām ir aprēķināta biežāko reto slimību izraisošo variantu prevalence vispārējā populācijā (1.6. tabula) (Whiffin et al., 2017). Līdz ar to šī informācija ir jāizmanto variantu interpretācijā un jāņem vērā, pielietojot ACMG biežuma kritērijus PM2 un BA1 (1. pielikums).

1.6. tabula

**Biežāko slimību izraisošo reto variantu prevalence populācijā kardiomiopātijām un kanalopātijām** (Whiffin et al., 2017)

| **Slimība** | **Slimības prevalence** | **Biežākais slimību izraisošs variants** | **Gadījumu biežums (95% TI)** | **Prognozējams varianta biežums populācijā (diapazons)** |
|---|---|---|---|---|
| Hipertrofiska kardiomiopātija | 1:500 | NM_000256.3(*MYBPC3*):c.1504 C>T p.Arg502Trp | 1,7% (1,4–2,0%) | $3,4 \times 10^{-5}$ ($2,7–4,0 \times 10^{-5}$) |
| Dilatācijas kardiomiopātija | 1:250 | NM_001001430.2(*TNNT2*):c.629 _631del p.Lys210del | 1,4% (0,78–2,1%) | $5,6 \times 10^{-5}$ ($3,1–8,4 \times 10^{-5}$) |
| Aritmogēna labā kambarta kardiomiopātija | 1:1000 | NM_004572.2(*PKP2*):c.2146-1G>C p.? | 6,7% (4,1–9,2%) | $6,7 \times 10^{-5}$ ($4,1–9,2 \times 10^{-5}$) |
| Brugadas sindroms | 1:1000 | NM_000335.5(*SCN5A*):c.5347G>A p.Glu1783Lys) | 0,66% (0,32–1,0%) | $6,6 \times 10^{-6}$ ($0,32–1,0 \times 10^{-5}$) |
| Gara QT intervāla sindroms | 1:2000 | NM_000218.3(*KCNQ1*):c.797T>C p.Leu266Pro | 1,2% (0,77–1,6%) | $6,0 \times 10^{-6}$ ($3,9–8,2 \times 10^{-6}$) |

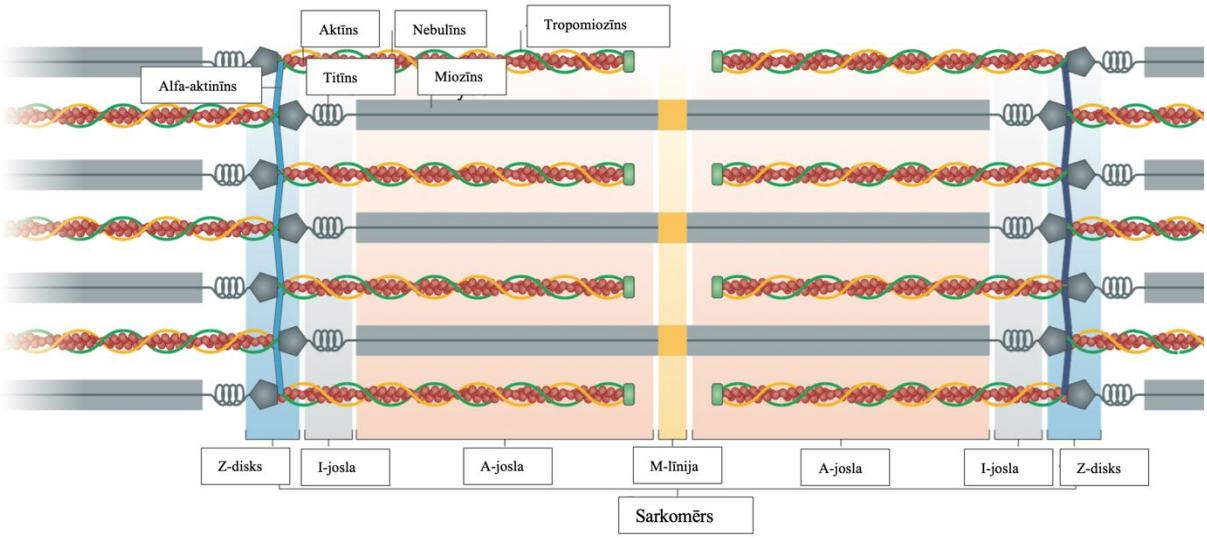
95% TI – ticamības intervāls.

Ziņojot par variantiem, ir nepieciešams izmantot standartizētu nomenklatūru, ko izstrādājusi Cilvēka Genoma Variantu biedrība (angļu val. *Human Genome Variation Society* – HGVS). Tas nodrošina datu caurskatāmību un iespēju rezultātus analizēt atkārtoti (Hart et al., 2024).

Pirmo reizi reta varianta un ĀF asociācija tika aprakstīta 2003. gadā. Ģimenē, kur ĀF pārmantojās pēc AD tipa vismaz četrās paaudzēs, tika identificēts *KCNQ1* gēna S140G (NM_000218.3:c.418A>G p.(Ser140Gly)) variants un pierādīta tā kosegregācija ar fenotipu.

Gēns kodē kālija kanāla subvienību un nodrošina repolarizācijas procesu. Veicot funkcionālo analīzi, tika novērots funkcijas ieguves (*gain-of-function*) efekts uz proteīnu, kas savukārt saīsina priekškambaru miocītu darbības potenciāla un efektīvā refraktārā perioda ilgumu (Chen et al., 2003). Turpretī funkcijas zuduma (*loss-of-function*) varianti *KCNQ1* gēnā izraisa pirmā tipa garā QT intervāla sindromu (Wang et al., 1996). Vēlāk citās atsevišķās ģimenēs tika identificēti varianti *NPPA* (nātrijurētiskā peptīda prekursors A), *TBX5* (*T-box* transkripcijas faktors 5) un *MYL4* (ātriju specifiskā miozīna vieglā ķēde) gēnos (Hodgson-Zingman et al., 2008; Postma et al., 2008; Orr et al., 2016).

Kardioģenētiskām slimībām ir raksturīga ģenētiska plejotropija – viena gēna patogēnie varianti var izraisīt dažādus fenotipus (Cerrone et al., 2019). Viens no šādiem gēniem ir *TTN*, kurš kodē sarkomēru proteīnu titīnu (Granzier et al., 2025). Sarkomērs ir šķērssvītrotās muskulatūras saraušanās vienība, kas sastāv no četriem reģioniem – Z diska, I joslas, A joslas un M līnijas. (1.1. Attēls). Proteīns titīns ar aminogalu pievienojas pie Z diska, savukārt ar karboksilgalu veido savienojumu ar M līniju. Titīns nodrošina sarkomēra strukturālo, sensoro un signālfunkciju. Titīna gēns sastāv no 364 eksoniem un, pateicoties alternatīvajam splaisingam, veidojas dažādas proteīna izoformas. Sirdī dominē divas titīna proteīna izoformas – garā un lokanā N2BA, kā arī īsākā un stīvākā N2B izoforma. Mazākos daudzumos sirdī tiek ekspresēta *Novex-3* izoforma. Ar kardiomiopātiju attīstību ir asociēti retie ģenētiskie varianti, kas atrodas eksonos, kuri ekspresējas sirdī. Turklāt variantiem, kas atrodas A joslā, I joslas distālajā daļā vai 49. eksonā ir nozīmīgāka asociācija nekā citos reģionos (Z-disks, M-līnija, I-joslas proksimālā daļa) esošajiem (Ware et al., 2018). Pēc literatūras datiem, *TTN* gēna retie varianti asociējas ar ĀF attīstības risku (Choi et al., 2018). Proteīnu saīsinoši varianti *TTN* (*TTN*tv – angļu val. *truncating variant*) gēnā izmaina sarkomēra organizāciju, veicina ātras elektrostimulācijas izraisītas aritmijas un mazina saraušanās spēku priekškambaru miocītos pacientiem ar ĀF (Huang et al., 2025).




1.1. attēls. **Sarkomēra uzbūve** (adaptēts no Ware et al., 2018)

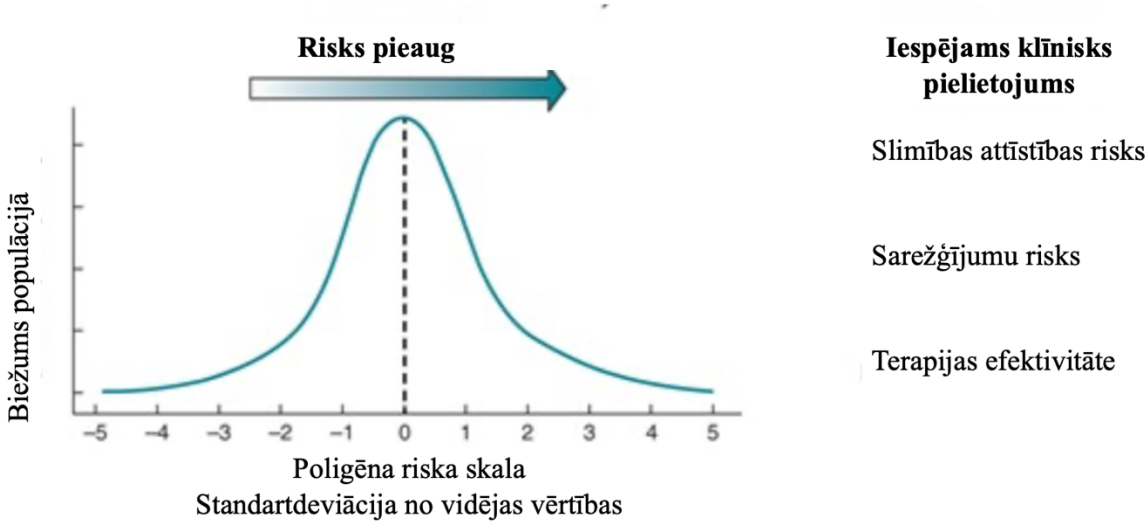
Attīstoties molekulārās ģenētikas tehnoloģijām un kļūstot pieejamai genoma vai eksoma sekvencēšanai, strauji pieaug pierādījumi par ģenētisko faktoru nozīmei ĀF etiopatoģenēzē. Ir identificēti klīniski nozīmīgi (patogēni vai ticami patogēni) varianti dažādos gēnos, kuriem ir nozīme sirds strukturālo (citoskelets, šūnu kodola apvalks, sarkomērs) vai funkcionālo (jonu kanālu subvienības, kalcija jonu homeostāzi regulējošie proteīni) proteīnu funkcijā (Vad et al., 2022; Lubitz et al., 2016; Weeke et al., 2014;Choi et al., 2025).

### 1.15. Biežas ģenētiskās variācijas un ātriju fibrilācija

Pretstatā retiem ģenētiskiem variantiem bieži sastopami ģenētiskie varianti katrs atsevišķi tikai nedaudz palielina vai modificē iznākuma risku. Šādus variantus identificē, veicot viena nukleotīda polimorfismu (SNP) mikrorindu analīzi un tālāk visa genoma asociācijas pētījumu GWAS (*genome-wide association studies*), kuros tiek salīdzināta daudzu biežu variantu prevalence visā genomā starp pētāmo grupu un veseliem indivīdiem. Katram pētījuma dalībniekam tiek veikta vairāku tūkstošu (parasti no 200 000 līdz 1 000 000) variantu genotipēšana visā genomā. Pēc genotipēšanas, izmantojot nelīdzsvarotās saistības (angļu val. *linkage disequilibrium*) analīzi, pētījumā iespējams iekļaut arī tos genotipus, kuri nebija tieši testēti. Šī tehnoloģija palīdz palielināt analizējamo variantu skaitu līdz pat desmitiem miljonu. Turpmāk tiek pārbaudīta katra varianta asociācija pētāmo fenotipu. Par statistiski ticamu asociāciju GWAS pētījumos uzskata korelāciju ar p vērtību $< 5 \times 10^{-8}$. Ņemot vērā to, ka variantu pozīcijā genomā ir definēta, vairākus GWAS pētījumus ir iespējams apvienot metaanalīzē, lai palielinātu statistisko jaudu (Visscher et al., 2017).

Biežas variācijas var būt gan riska, gan protektīvas. Apvienojot vairākus, ar fenotipu asociētus biežus variantus, ir iespējams izrēķināt to kumulatīvo efektu, ko izsaka kā PRS. PRS ir lielāka ietekme uz iznākumu nekā katram atsevišķam variantam. PRS var izteikt absolūtos

skaitļos, un populācijā tam ir normālsadalījums (1.2. attēls). Parasti indivīdiem ar zemāku PRS ir mazāka iznākuma varbūtība, bet indivīdiem ar augstāku PRS – lielāka (Wilde et al., 2022).




1.2. attēls. **Poligēna riska skalas veidojošo ģenētisko variantu biežums populācijā un ietekme uz klīnisko iznākumu** (adaptēts no Wilde et al., 2022)

Pirmo reizi biežo ģenētisko variantu asociācija ar ĀF tika aprakstīta GWAS pētījumā 2007. gadā, identificējot divus variantus 4q25 lokusā; to korelācija ar ĀF tika replicēta neatkarīgās populācijās (Eiropas un Ķīnas). Abi varianti lokalizējas nekodējošā reģionā, bet atrodas tuvu *PITX2* gēnam (Gudbjartsson et al., 2007). Turpmākajos gados 4q25 lokusa un *PITX2* gēna asociācija ar ĀF risku tika apstiprināta vairākos pētījumos, kuros bija iekļautas dažādas etniskas piederības populācijas (Nielsen et al., 2018; Paludan-Müller et al., 2016). Taču šis lokuss nav vienīgais, kuram ir pierādīta saistība ar ĀF attīstības risku. Vairākos pētījumos ir identificēta 16q22 un 1q21 lokusu nozīme (Gudbjartsson et al., 2009; Ellinor et al., 2010). Lielajās metaanalīzēs tika atklāti vairāk nekā 140 bieži varianti un 111 lokusi (Roselli et al., 2018; Nielsen et al., 2018). Savukārt 2025. gadā publicēta apjomīga metaanalīze, kurā tika iekļauti vairāk nekā 180 000 ĀF gadījumi, atklājot vairāk nekā 305 lokusu asociāciju (Roselli et al., 2025). Jāpiebilst, ka visās metaanalīzēs 4q25 lokuss uzrāda vislielāko saistību ar slimības risku (Roselli et al., 2025; Nielsen et al., 2018; Roselli et al., 2018).

*CAV1*, *SOX5*, *MYH7*, *KCNN3*, *KCNJ5* un *ZFHX3* kopā ar *PITX2* ir gēni, kuru variantu asociācija ar ĀF ir pierādīta vairākos pētījumos, tai skaitā metaanalīzēs (Lubitz et al., 2016; Roselli et al., 2025; Rädecke et al., 2026; Zhang et al., 2026; Andersen et al., 2021).

Kaveolīni ir plazmatiskās membrānas proteīni, kuri nodrošina vairākus intracelulāros signālceļus. Tie ekspresējas visa veida šūnās (Volonte et al., 2020). Cilvēka priekškambara audos ĀF gadījumā ir novērota samazināta *CAV1* ekspresija, kas korelē ar fibrozes marķieriem un tumora augšanas faktora bēta-1signāceļu aktivāciju (Zhang et al., 2020). Turklāt rs3807989

varianta riska allēle, kas iepriekš ir aprakstīta asociācijā ar ĀF, ir saistīta ar *CAV1* gēna ekspresijas mazināšanos asinīs un priekškambaru audos (Martin et al., 2015; Chen et al., 2015).

*SOX5* gēns kodē transkripcijas faktoru, kas veicina vairāku ekstracelulāras matrices proteīnu kodējošo gēnu ekspresiju (Wang et al., 2025). Gēnam ir pieradīta nozīme sirds embrioģenēzē dažādos dzīvnieku modeļos (Liu et al., 2020; Hersh et al., 2011; Li et al., 2013). *SOX5* gēna rs11047543 riska alēle ir saistīta ar izmainītu P viļņa morfoloģiju un abnormālu priekškambaru aktivāciju (Seifert et al., 2019).

Bēta miozīna smago ķēdi kodējošais gēns *MYH7* ir asociēts ar kardiomiopātiju (galvenokārt hipertrofiskas un dilatācijas), kā arī skeleta miopātiju attīstību (Pires et al., 2025). Šis proteīns ir daļa no sarkomēra struktūras, un tā funkcija ir nodrošināt miocīta saraušanos (Wendel et al., 2000). *MYH7* gēna klīniski nozīmīgie varianti ir nozīmīgs ĀF attīstības riska faktors pacientiem ar hipertrofisko kardiomioipātiju (Lee et al., 2018). Tāpat ir aprakstīta *MYH7* asociācija ar supraventrikulārām aritmijām un priekškambaru fibrozi (Zhang et al., 2018).

Kālija kanāli nodrošina membrānas darbības potenciāla repolarizācijas fāzi, veido miera membrānas potenciālu un attiecīgi spēlē nozīmīgu lomu ĀF patoģenēzē (Mitrokhin et al., 2024). Acetilholīna aktivētā iekšupvērstās plūsmas kālija kanāla subvienību kodējošais gēns *KCNJ5* iepriekš literatūrā aprakstīts asociācijā ar ĀF risku (Yamada et al., 2019; Jabbari et al., 2011). Šī gēna variants rs75190942 un *KCNN3* gēna variants rs13376333 ir uzrādijuši ticamu asociāciju ar ĀF attīstību GWAS pētījumos (Ellinor et al., 2010; Christophersen et al., 2017). *KCNN3* gēns kodē mazas vadītspējas kalcija aktivēto kālija kanālu 3, kurš nodrošina no kalcija atkarīgu pēchiperpolarizāciju kardiomiocītos un neironos (Hosseini et al., 2001).

*ZFHX3* gēns kodē transkripcijas faktoru, kas regulē miogēno un neirogēno diferenciāciju, kā arī tam ir promotera un supresora funkcija kacinoģenēzes procesos (Dong et al., 2020; Jameson et al., 2023). *In vitro* eksperimentā ir pierādīts kā *ZFHX3* gēna izslēgšana priekškambaru miocītos izjauc kalcija homeostāzi un saīsina darbības potenciāla ilgumu, veicinot tahiaritmiju attīstību (Kao et al., 2016). Literatūrā ir aprakstīta *ZFHX3* gēna rs2106261 varianta asociācija ar augstāku ĀF risku dažādās populācijās (Benjamin et al., 2009; Wei et al., 2021).

Pirmo reizi PRS nozīmi ĀF riska noteikšanā norādīja *Tada* ar kolēģiem. Skalā tika iekļautas 12 biežas variācijas, un tā uzrādīja nozīmīgu asociāciju ar ĀF attīstības risku, kā arī ar CIn risku ĀF pacientiem (Tada et al., 2014). Līdzīgā pētījumā pacientiem ar augstāku PRS ĀF risks bija piecas reizes lielāks (Lubitz et al., 2014). Turklāt, PRS skalai pievienojot klīniskos riska faktorus (vecums, svars, augums, asinsspiediens, smēķēšana, alkohola lietošana), tiek uzlabota modeļa spēja paredzēt iznākumu: tikai klīniskajiem riska faktoriem C-vērtība ir 0,718;

95% TI 0,684–0,753, savukārt klīniskajiem riska faktoriem kopā ar PRS C-vērtība 0,741 95% TI 0,709–0,774) (Everett et al., 2013).

Šobrīd PRS kardioloģijā galvenokārt izmanto zinātniskajos pētījumos, taču, pieaugot pierādījumu bāzei un mazinoties testēšanas izmaksām, sagaidāms, ka nākotnē tās tiks arvien biežāk pielietotas klīniskajā praksē (Gibson et al., 2024).

Bieži ģenētiskie varianti ir saistīti arī ar ĀF ārstēšanas efektivitāti. Daniela Husere (*Daniela Husser*) ar kolēģiem savā pētījumā atklāja divu 4q25 variantu (rs2200733 un rs10033464) asociāciju ar agrīnu (pirmās septiņas dienas) un vēlīnu (trīs līdz seši mēneši) ĀF recidīva risku pēc kateterablācijas. Šobrīd literatūrā ir vairākas publikācijas, kā arī metaanalīze, kurā šī asociācija tiek novērota (Rattanawong et al., 2018; Miyazaki et al., 2017; Shoemaker et al., 2013; Chen et al., 2016). Arī 1q21 un 16q25 lokusos esošiem variantiem ir saistība ar ĀF atjaunošanos pēc plaušu vēnu izolācijas (Kiliszek et al., 2016).

# 2. Materiāli un metodes

## 2.1. Pētījuma ētiskie apsvērumi

Pētījuma protokols ir apstiprināts Latvijas Centrālajā medicīnas ētikas komitejā (atļaujas Nr. 1/16-05-09 no 09.05.2016. un 01-29.1.2/312 no 03.01.2023. (3. un 4. pielikums). Pētījums veikts saskaņā ar Pasaules Medicīnas asociācijas Helsinku deklarācijas un Latvijas Republikā spēkā esošo normatīvo aktu prasībām.

Visi pētījuma dalībnieki sniedza rakstisku informētu piekrišanu dalībai pētījumā (5. un 6. pielikums).

## 2.2. Pētījuma populācija

Pētījuma populācija sastāv no divām grupām – ĀF pacientu grupas un veselo indivīdu kontroles grupas.

### 2.2.1. Ātriju fibrilācijas pacientu grupa

ĀF pacientu grupā tika iekļauti 259 pacienti ar paroksizmālu vai persistējošu ĀF formu, kuri laikposmā no 2015. līdz 2019. gadam tika stacionēti Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā plānveida kārtā sinusa ritma atjaunošanai ar EKV, un ĀF pacienti no kardiologa ambulatorās prakses laikposmā no 2020. līdz 2022. gadam (turpmāk – ĀF pacienti). Paroksizmālā forma definēta kā ĀF, kas kupējas spontāni vai ar medicīnisku iejaukšanos septiņu dienu laikā, savukārt persistējošā forma – kā ĀF, kas persistē ilgāk par septiņām dienām (Hindricks et al., 2021).

Pētījuma pacientu iekļaušanas kritēriji:

- vecums > 18 gadi;
- dokumentēta paroksizmālas vai persistējošas formas ĀF (EKG, Holtera monitorēšana, elektrokardiostimulatora pierakstītas elektrogrammas).

Tāpat tika iekļauti 54 gados jauni paroksizmālas vai persistējošas ĀF pacienti bez ĀF attīstības riska faktoriem. Šai pacientu grupai tika piemēroti papildus izslēgšanas kritēriji:

- vecums > 65 gadiem;
- aptaukošanās (ķermeņa masas indekss (ĶMI) > 25 kg/m$^2$);
- pārmērīga alkohola lietošana (vairāk nekā četras alkohola vienības dienā vīriešiem un divas alkohola vienības sievietēm; viena alkohola vienība satur 8–9 g tīra alkohola un atbilst vienai vīna glāzei vai divām alus glāzēm.) (*Assessment of the Added Value of the EU Strategy to Support Member States in Reducing Alcohol-Related Harm - Public Health*, b.g.);

- intensīva nodarbošanās ar fiziskām aktivitātēm (izturības sporta treniņi vairāk kā 3 stundas nedēļā) (Mont et al., 2009);
- iepriekš diagnosticēta arteriālā hipertensija;
- koronārā sirds slimība;
- kardiomiopātija;
- hroniska sirds mazspēja;
- sirds vārstuļu patoloģija;
- cukura diabēts;
- hipo- vai hipertireoze;
- hroniska nieru slimība;
- onkoloģiska slimība;
- aktīva infekcijas slimība;
- autoimūna vai autoiekaisīga slimība;
- hroniska plaušu slimība (piemēram, bronhiāla astma vai HOPS).

Visiem pētījuma pacientiem izslēgšanas kritērijs – atteikšanās no dalības pētījumā.

Lai palielinātu gados jaunu ĀF pacientu grupā iekļauto indivīdu skaitu, papildus tika iekļauti 107 pacienti no Apvienotās Karalistes Biobankas datubāzes (angļu val. *UK Biobank*). Tā tika izvēlēta, jo *UK Biobank* ir prospektīva kohorta no Apvienotās Karalistes populācijas, kurā ir iekļauti aptuveni 500 000 indivīdi vecumā no 40 līdz 69 gadiem un ir pieejama viņu ģenētiskā (arī *raw* eksoma failu) un fenotipiskā informācija. Pētījumam 2020. gada novembrī no *UK Biobank* pieejamiem datiem tika lejupielādēti 200 000 dalībnieku eksoma sekvencēšanas dati (Field 23156) pVCF formātā. Pacientu atlasei tika izmantoti līdzīgi kritēriji kā Latvijas kohortas apakšgrupā (aprakstīti 2.2.1. sadaļā un 7. pielikumā). Turpmākajā datu apstrādē tika veikta gadījumu atlase, izslēdzot pacientus, kuriem trūka klīniskās vai ģenētiskās informācijas, kā arī tos, kuriem konstatētas novirzes no pieņemamā heterozigotitātes biežuma (angļu val. *missingness or heterozygosity outliers*). Tāpat tika izslēgti indivīdi ar dzimuma neatbilstību (pašziņotais pret ģenētiski identificēto), ne-Eiropas izcelsmes (angļu val. *non-Caucasian*) indivīdi un dalībnieki, kuri analīzes veikšanas laikā bija atsaukuši savu piekrišanu dalībai biobankā. Ņemot vērā zināmo asociāciju starp hromosomālām patoloģijām un ĀF risku (Cho et al., 2020), tika izslēgti arī pacienti ar hromosomālām aneiploīdijām. Papildus tika identificēti un no analīzes izņemti potenciāli radniecības gadījumi (pirmās un otrās pakāpes radinieki), kuros radniecības koeficients (angļu val. *Kinship coefficient*) bija augstāks par 0,088. Pēc datu filtrēšanas analīzei bija pieejami 107 indivīdi.

### 2.2.2. Kontroles grupa

Otrā pētījuma grupa ir kontroles grupa, kurā tika iekļauti 108 indivīdi bez ĀF: pacienti, kuri tika stacionēti Madonas slimnīcā, un Ludmilas Strelčas ģimenes ārsta prakses pacienti. Šai grupai tika piemērots šāds iekļaušanas kritērijs: vecums > 18 gadi.

Izslēgšanas kritēriji kontroles grupā:

- dokumentēta ĀF (EKG, Holtera monitorēšana, elektrokardiostimulatora pierakstītas elektrogrammas);
- sūdzības par aritmisku sirdsdarbību;
- pacienta mutisks apstiprinājums par ĀF epizodi anamnēzē (zināma diagnoze, hospitalizācija sakarā ar ĀF, antiaritmisko medikamentu lietošana);
- atteikšanās no dalības pētījumā.

## 2.3. Pētījuma dalībnieku raksturojums

Pētījumā iekļautie indivīdi (izņemot ĀF pacienti no *UK Biobank*) atbildēja uz epidemioloģiskiem jautājumiem – vecums, dzimums, augums, svars, ĀF sākšanās vecums, ģimenes anamnēze (zināmi ĀF gadījumi ģimenē), alkohola lietošanas un fizisko aktivitāšu paradumi, smēķēšanas statuss, blakussaslimšanas un ikdienā lietotie medikamenti (8. pielikums). Papildus tika izmantota medicīniskā dokumentācija, lai noskaidrotu pacientu dokumentētās saslimšanas un ordinētos medikamentus. Pētniekiem bija pieejami dati par veiktajiem ehokardiogrāfijas (EhoKG) izmeklējumiem. Visi EhoKG tika veikti saskaņā ar Latvijas Kardioloģijas biedrības apstiprināto Latvijas Republikas Transtorakālās Ehokardiogrāfijas izmeklējuma protokolu (9. pielikums).

Epidemioloģiskie dati, kā arī eksoma sekvenēšanas dati ĀF pacientiem no *UK Biobank* tika iegūti no datubāzes.

## 2.4. Molekulārģenētiskā testēšana

### 2.4.1. Asins paraugu iegūšana, apstrāde un DNS izdalīšana

Ievērojot procedūras standartus, pētījuma dalībniekiem tika paņemti asins paraugi stobriņos ar EDTA konservantu. Paraugi tika uzglabāti +4 °C temperatūrā un nogādāti Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā (MĢZL). No iegūtajiem paraugiem tika izdalīta dezoksiribonukleīnskābe (DNS), izmantojot divas metodes – standarta fenola-hloroforma metodi vai komerciāli izstrādātu komplektu (*innuPREP Blood DNA Mini Kit, Analytik Jena AG*, Vācija).

### 2.4.2. Biežu ģenētisku variantu genotipēšana

Biežu ģenētisku variantu genotipēšanai tika atlasīti astoņi viena nukleotīda varianti (SNV – no angļu val. *Single nucleotide variant*), kas iepriekš aprakstīti asociācijā ar ĀF attīstības risku GWAS pētījumos un kuru riska alēles biežums Eiropas populācijā ir > 5% (2.1. tabula).

2.1. tabula

**Pētījumā iekļautas bieži sastopami viena nukleotīda varianti, kuri ir aprakstīti genoma plašos asociācijas pētījumos saistībā ar ātriju fibrilāciju**

| Gēns | Lokuss | Lokalizācija gēnā | Viena nukleotīda variants | Riska alēle | Riska alēles biežums Eiropas populācijā* | Atsauce |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *CAV1* | 7q31 | Intronā | rs3807989 | C | 0,5954 | (Ellinor et al., 2012) |
| *SOX5* | 12p12 | 3’ nekodējošā reģionā | rs11047543 | A | 0,1470 | (Pfeufer et al., 2010) |
| *MYH7* | 14q11 | Intronā | rs28631169 | T | 0,1940 | (Roselli et al., 2018) |
| *ZFHX3* | 16q22 | Intronā | rs2106261 | T | 0,1743 | (Ellinor et al., 2012) |
| *KCNN3* | 1q21 | Intronā | rs13376333 | T | 0,3086 | (Ellinor et al., 2010) |
| *KCNJ5* | 11q24 | 5’nekodējošā reģionā | rs75190942 | A | 0,0856 | (Christophersen et al., 2017) |
| *PITX2* | 4q25 | 3’ nekodējošā reģionā | rs2200733 | T | 0,1331 | (Gudbjartsson et al., 2007) |
| *PITX2* | 4q25 | 3’ nekodējošā reģionā | rs6838973 | C | 0,4272 | (Kiliszek et al., 2011) |

*biežums no Gnomad v.4.1.0. datubāzes

Biežo SNV genotipēšanai tika izmantota reālā laika polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) metode (angļu val. *Real-time PCR*) un augstās izšķirtspējas kušanas analīze (*HRM*, no angļu val. *High Resolution Melting*), lietojot *Rotor-Gene Q* (*QIAGEN N.V.*, Venlo, Nīderlande) iekārtu un sintētiskos oligonukleotīdus (praimerus), kas norādīti 2.2. tabulā. Sintētisko oligonukleotīdu sekvences tika izstrādātas, izmantojot *Primer 3* brīvpieejas programmatūru [https://primer3.ut.ee/].

2.2. tabula

**Sintētisko oligonukleotīdu secības, lai veiktu genotipēšanu izmantojot augstās izšķirtspējas kušanas analīzes (HRM, no angļu val. *high resolution melting*) metodi**

| Nosaukums | Secība 5'-3' | Fragmenta garums, bp |
|---|---|---|
| rs3807989-HRM-F | ACTAATCACCCAGTACCATGCT | 122 |
| rs3807989-HRM-R | CCTCTGGTGTCAATTTGGTAGC | |
| rs11047543-HRM-F | ACCATTTAAGGGACCGCTGA | 67 |
| rs11047543-HRM-R | TCTCCACTTCGTTGAATATGAGG | |
| rs28631169-HRM-F | ACCCATTTGTGCAGTCCCTA | 67 |
| rs28631169-HRM-R | ACATGCCATCTACTCCCCAG | |
| rs13376333 -HRM-F | CATGGGATCGGCAGGTTCT | 72 |
| rs13376333 -HRM-R | CAAGGCTTTGCTCTGGAGA | |
| rs2106261 -HRM-F | AGTCTCTGGCACACTGGG | 72 |
| rs2106261 -HRM-R | CTAGCTTAGCACCCCACAGA | |
| rs75190942 -HRM-F | AAAACAAGAAGAATGGGAGT | 146 |
| rs75190942 -HRM-R | TGTCAGAAGTGGAAGCTGTC | |
| rs2200733 -HRM-F | TATTCACAGGCTTCCCTCTA | 178 |
| rs2200733 -HRM-R | AATGCTGTGGGAACATAAAC | |
| rs6838973 -HRM-F | AGGAATGAAAGTGGGCTG | 90 |
| rs6838973 -HRM-R | TCCCCTTGTCTCTTCCGATT | |

bp – bāzu pāri

Lai verificētu genotipēšanas rezultātus un pārbaudītu *HRM* metodi noteikto genotipu precizitāti, tika nejauši atlasīti 8–16 paraugi un veikta to reģionu sekvencēšana (izmantojot *BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit*, *Thermo Fisher Scientific,* Voltema, ASV), ievērojot ražotāja protokolu. Sintētisko oligonukleotīdu sekvences tika izstrādātas brīvpieejas programmā Primer 3 un ir norādītas 2.3. tabulā.

2.3. tabula

**Sintētisko oligonukleotīdu sekvences, kas izmantotas, lai pārbaudītās variācijas verificētu ar Sangera sekvenēšanu**

| Nosaukums | Secība 5'-3' | Fragmenta garums, bp |
|---|---|---|
| *CAV1*-seqF2 rs3807989 | ATCCCTCCTCTCTGTTCAAGTTC | 241 |
| *CAV1*-seqR2 rs3807989 | TGGCCTCACGTGTTCATTATC | |
| *SOX5*-seqF2-rs11047543 | ATAGAGTGACAGGAAGGGCC | 396 |
| *SOX5*-seqR2-rs11047543 | CTGCATCCTCCTCAGATCTTCT | |
| *MYH7*-seqF2 -rs28631169 | ACCCATTTGTGCAGTCCCTA | 240 |
| *MYH7*-seqR2-rs28631169 | TCACTTCCCTTCCCAGCAAT | |
| *KCNN3*-seqF3-rs13376333 | CATGGGATCGGCAGGTTCT | 240 |
| *KCNN3*-seqR3-rs13376333 | AGGTTCTGGTTTGGAGCACT | |
| *ZFXH3*-HRM-F-rs2106261 | AGTCTCTGGCACACTGGG | 201 |
| *ZFHX3*-SeqR2-rs2106261 | TGCCTTCTCTTCTTCCCCTC | |
| *KCNJ5*-SeqF3-rs75190942 | AAAACAAGAAGAATGGGAGTTCC | 146 |
| *KCNJ5*-SeqR3-rs75190942 | TGTCAGAAGTGGAAGCTGTC | |
| *PITX2*-SeqF-rs2200733 | TATTCACAGGCTTCCCTCTA | 178 |
| *PITX2*-SeqR-rs2200733 | AATGCTGTGGGAACATAAAC | |
| *PITX2*-SeqFrs6838973 | CATAGTGCCTTGTGACCAGC | 246 |
| *PITX2*-SeqRrs6838973 | CTCCCCTTGTCTCTTCCGAT | |

bp – bāzu pāri

### 2.4.3. Eksoma sekvencēšana

Gados jauniem ĀF pacientiem no Latvijas kohortas bez riska faktoriem tika veikta eksoma sekvencēšana, izmantojot *NGS*. Tā kā pētījums tika realizēts ilgā laika posmā, tika izmantotas dažādas *NGS* platformas un paneļi: *NextSeq 500* platforma (Illumina, ASV), izmantojot *TruSight One* bagātināšanas komplektu (klīniskā eksoma sekvencēšana 6 pacientiem; Illumina, ASV), *Twist Human Core Exome kit* (15 pacientiem, *Twist Bioscience*, ASV) paneļus un *NovaSeq 6000* platformu (Illumina), izmantojot *Twist Comprehensive Exome* paneli (33 pacientiem, *Twist Bioscience*, ASV). *UK Biobank* indivīdiem tika izmantoti pieejamie eksoma sekvencēšanas pamatdati (*raw data*), kā aprakstīts iepriekš.

Sekvencēšanas dati tika analizēti, izmantojot RSU MĢZL izstrādāto bioinformātikas analīzes darbplūsmu. Sākotnējie dati tika kartēti attiecībā pret GrCh38 genoma sekvenci, izmantojot *BWA-MEM* v7.17 (Li et al., 2009), kam sekoja dublikātu izņemšana ar *sambamba* rīku (Tarasov et al., 2015). Ģenētisko variantu identifikācijai tika izmantoti *DeepVariant v0.7.2* (Poplin et al., 2018) (vai jaunāka versija kodola DNS) un *Strelka2* v2.9.0 (mithondriālajai DNS) rīki (S. Kim et al., 2018). Turpmāk varianti tika anotēti, izmantojot *BaseSpace Variant Interpreter* (Illumina, ASV) un *SEqR* platformas, un analizēti atbilstoši autosomāli dominantiem (AD), autosomāli recesīviem (AR), ar X hromosomu saistītiem (XL) pārmantošanas modeļiem. Sekvencēšanas datu analīzei tika izveidots kardioloģisko gēnu panelis, kurā ietilpst 349 iepriekš aprakstīti, klīniski nozīmīgi ar kardiomiopātijām, iedzimtām sirdskaitēm un aritmijām asociēti gēni, balstoties uz komerciāli pieejamiem ģenētiskās testēšanas paneļiem un literatūras datiem (*Cardiology - Comprehensive Genetic Testing*; *Cardiology Sequencing Panels Health in Code*; *ClinGen Expert Panel Curations* 2018; Nielsen et al., 2018; Low et al., 2017; Ellinor et al., 2010; Christophersen et al., 2017; Nielsen et al., 2018; Thorolfsdottir et al., 2017; Lubitz et al., 2014; Benjamin et al., 2009) (10. pielikums).

Reto variantu interpretācija (tostarp *UK Biobank* datiem) tika veikta atbilstoši ACMG vadlīnijām (Richards et al., 2015). *TTN* gēna variantu interpretācijai papildus tika izmantota gēnam specifiskā ģenētisko variantu datubāze – *CardioDB* (*Titin Variation in Dilated Cardiomyopathy - Cardiovascular Genetics & Genomics, Imperial College London,* 2015). Variantu interpretāciju veica pētnieks un sertificēts molekulārais ģenētiķis ar pieredzi kardioģenētikā.

Identificēto variantu nomenklatūra veidota, izvēloties *MANE* transkriptus; ja olbaltumvielai ir vairākas audu specifiskas izoformas, piemēram, *TTN*, izmaiņas raksturotas izoformai, kas tiek ekspresēta sirds audos. Lai no Latvijā rekrutēto pacientu vidus izslēgtu potenciālus ģimenes gadījumus, paraugu radniecība tika pārbaudīta ar *VCFtools relatedness2* rīku (Parnell et al., 2011). Atsevišķi identificētie varianti tika verificēti ar Sangera

sekvencēšanu. *TTN* variantam c.13696C>T, p.(Gln4566Ter) tika veikta tā genotipēšana 200 indivīdiem no MĢZL datubāzes, sekvencējot attiecīgos reģionus (izmantojot *BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit*, *Thermo Fisher Scientific,* Voltema, ASV). Sintētisko oligonukleotīdu sekvences tika izstrādātas brīvpieejas programmā *Primer 3* un ir apkopotas 2.4. tabulā.

2.4. tabula

**Sintētisko oligonukleotīdu sekvences, kas izmantotas eksoma sekvencēšanā identificēto variantu verifikācijai**

| Pārbaudāma variācija | Praimeru nosaukumi | Secība 5'-3' | Fragmenta garums, bp |
|---|---|---|---|
| *TTN* NM_001267550.2:c.13696C>T p.(Gln4566Ter ) | TTN-rs775072385-F | AGTTGCTGTTTTTCCGCTGT | 583bp |
| | TTN-rs775072385-R | AATTCAGCAAGGAGCCAAAA | |
| *TTN* NM_001267550.2:c.82240C>T p.(Arg27414Ter) | TTNArg27414Ter-Fw | TAACAGGCCCAGATTCCAAG | 493bp |
| | TTNArg27414Ter-Rev | GACATCCGTGGCAAACCTAT | |
| *TTN* NM_001267550.2:c.95561G>A p.(Trp31854Ter) | TTN-Trp31854Ter-Fw | TCTTGGAGCTCACATGATGG | 528bp |
| | TTN-Trp31854Ter-rev | TCCGAGTGAGGGCAGTAAAC | |

bp – bāzu pāri

Haplotipu analīzei potenciālajiem *TTN* ciltstēva variantiem genomisko identificēto variantu faili (*gVCFs* no angļu val. *genomic variant calling files*) tika kombinēti ar identificēto variantu failiem (*VCF*, no angļu val. *variant calling files*) no MĢZL datubāzes. VCF fails tika filtrēts, lai izņemtu indel variantus un variantus, kuros genotipa nolasījumu trūka vairāk nekā 50% indivīdu, tādējādi nodrošinot pēc iespējas pilnīgāku informāciju.

## 2.5. Pētījuma dalībnieku apsekošana Latvijas kohortā

ĀF pacientiem pēc sinusa ritma atjaunošanas ar EKV pēc sešiem mēnešiem tika veikta apsekošana, lai identificētu simptomātiskus ĀF recidīvus (mEHRA 2a klase un vairāk). Apsekošanas dati ir pieejami 97 (37%) pacientiem. Savukārt 162 (63%) pacientiem datu trūkst. Pacientu skaita samazināšanās apsekošanas posmā saistīta ar diviem faktoriem – neizdevās sazināties ar pacientu vai dalībnieks atteicās sniegt jaunu informāciju. Iekļautie pacienti telefoniski atbildēja uz jautājumiem par subjektīvo pašsajūtu (sirdsklauves, aritmiska sirdsdarbība, progresējošs elpas trūkums utt.; 11. pielikums).

Gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem ar pieradītu monogēnu slimības formu tika veikta sirds magnētiska rezonanse (MR), lai izvērtētu iespējamu strukturālu, morfoloģisku vai funkcionālu pārmaiņu attīstību sirdī. MR attēlu analīzi veica trīs sertificēti

PSKUS radiologi ar specializāciju šajā metodē (vienu izmeklējumu analizēja un aprakstīja viens ārsts). Tāpat tika sagatavota pilna eksoma sekvencēšanas atbilde, pacientiem tika sniegta kardiologa konsultācija, izskaidroti izmeklēšanas rezultāti un sniegtas rekomendācijas.

### 2.6. Datu statistiskā analīze

Aprakstošās statistikas aprēķini, kā arī regresijas analīze tika veikta programmā *IBM SPSS Statistics v 27.0*.

Lineāro datu atbilstība normālsadalījumam tika pārbaudīta, izmantojot Šapiro-Vilka testu, kā arī vizuāli izvērtējot histogrammas un Q-Q grafikus. Ja dati atbilda normālsadalījumam, tie tika aprakstīti kā vidējā vērtība ± standartnovirze, savukārt dati ar no normālsadalījuma atšķirīgu sadalījumu – kā mediāna un starpkvartīļu diapazons *(IQR)*.

Lai noteiktu parametru atšķirību starp pētījuma un kontroles grupām, tika izmantots Hī kvadrāta ($\chi 2$) tests kategoriskajām vērtībām un loģistiskā regresija lineārajām vērtībām.

ĀF pacientu un kontroles grupas salīdzināšanas modeļa piemērotības novērtēšanai tika izmantota multivariablā loģistiskā regresija, lietojot atpakaļejošo (angļu val. *backward multivariate logistic regression*) metodi.

Lai noskaidrotu, kuri parametri ir saistīti ar ĀF attīstības risku, tika veikta binomiālās regresijas analīze, iekļaujot iepriekš aprakstītās SNV riska alēles individuāli, kā arī kombinējot tās PRS. Tāpat binomiālā regresijas analīze tika izmantota, lai identificētu ĀF recidīva riska faktorus (gan atsevišķas alēles, gan PRS). PRS tika aprēķināts kā astoņu iekļauto biežo variantu riska alēļu summa. Balstoties uz iepriekš publicētiem datiem, ja tika novērota iznākuma asociācija ar riska alēli ar ticamību $p < 0,1$, alēles tika mainītas un par riska alēli tika uzskatīta biežāk sastopamā (Lin et al., 2007; Oh et al., 2020; Lei et al., 2017). Vērtība $p < 0,1$ tika pieņemta no iepriekš publicēta pētījuma, kurā PRS tika izmantots, lai raksturotu kateterablācijas efektivitāti pacientiem ar ĀF (Choe et al., 2019).

# 3. Rezultāti

Pētījuma rezultāti ir sadalīti divās grupās – atsevišķi tika analizēti ĀF pacienti ar riska faktoriem un gados jaunie ĀF pacienti bez riska faktoriem.

## 3.1. Ātriju fibrilācijas pacienti ar riska faktoriem

ĀF pacientu grupā bija vairāk vīriešu, indivīdi bija vecāki un ar lielāku ĶMI. Turklāt pacientu grupā biežāk novēroja KSS un HSM. Savukārt kontroles grupas indivīdiem biežāk bija pirmā vai otrā tipa cukura diabēts (3.1. tabula).

3.1. tabula

**Ātriju fibrilācijas pacientu un kontroles grupas raksturojums**

| | ĀF pacientu grupa | Kontroles grupa | P vērtība |
|---|---|---|---|
| Vecums, gadi | 64,5 ± 9,8 | 61,4±9,9 | 0,007 |
| Vīrieši, n (%) | 160 (61,8) | 39 (36,1) | < 0,001 |
| ĶMI, kg/m$^2$ | 31,3 ± 5,4 | 29,5±5,4 | 0,005 |
| AH, n (%) | 201 (77,6) | 80 (74,1) | 0,467 |
| KSS | 50 (19,3) | 3 (2,8) | < 0,001 |
| HSM, n (%) | 161 (62,2) | 14 (13,0) | < 0,001 |
| Cukura diabēts, n (%) | 24 (9,3) | 20 (18,5) | 0,013 |
| Plaušu slimība[1], n (%) | 17 (6,6) | 5 (4,6) | 0,477 |
| CIn, n (%) | 11 (4,2) | 8 (7,4) | 0,213 |

Lineārie dati atspoguļoti kā vidējais aritmētiskais±standartdeviācija. ĶMI – ķermeņa masas indekss, AH – arteriālā hipertensija, KSS – koronārā sirds slimība, HSM – hroniskā sirds mazspēja, CIn – cerebrāls infarkts, [1] – jebkāda hroniska plaušu slimība (piemēram, bronhiālā astma)

Multiplās loģistiskās regresijas modelī iekļautie mainīgie lielumi – vecums, dzimums, ĶMI, AH, KSS, HSM, cukura diabēts, plaušu slimība un CIn – ir statistiski ticami saistīti ar ĀF attīstības risku (3.2. tabula). Modeļa diskriminācijas spēja ir pieņemama – laukums zem lēmumu pieņemšanas līknes (ROC, no angļu val. *Receiver-Operating Characteristic Curve*) jeb AUC (angļu val. *area under the curve*) ir 0,89. Akaikes informācijas kritērija (AIC, no angļu val. *Akaike Information Criterion*) vērtība ir 321, kas liecina par modeļa piemērotību. Kopumā šie rezultāti norāda, ka modelis sniedz uzticamu ĀF riska faktoru aprakstu, salīdzinot pacientu un kontroles grupas, neskatoties uz atšķirībām starp tām.

3.2. tabula

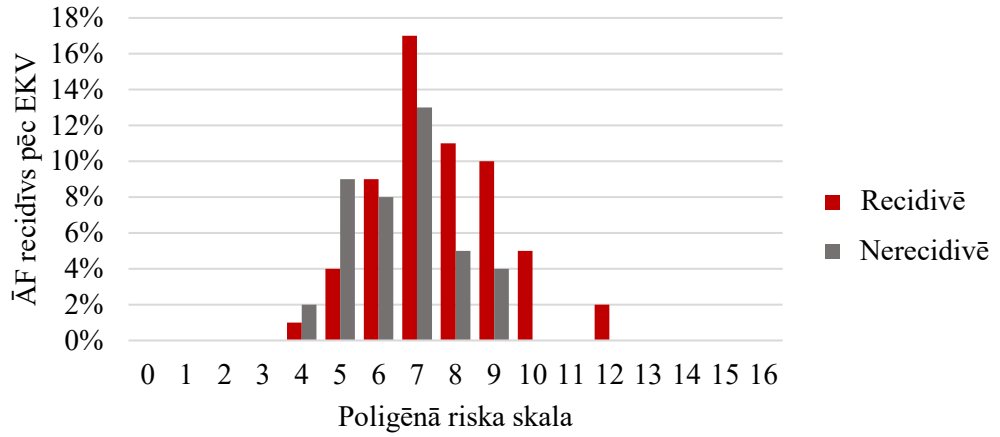
**Ātriju fibrilācijas riska faktoru loģistiskā regresija**

| | OR | P vērtība | 95% TI |
|---|---|---|---|
| Vecums, gadi | 1,056 | 0,001 | 6,472–2,228 |
| Vīrieši, n (%) | 4,194 | <0,001 | 2.261–7,777 |
| ĶMI, kg/m$^2$ | 1,103 | <0,001 | 1,041–1,167 |
| AH, n (%) | 3,902 | 0,020 | 1,241–1,267 |
| Cukura diabēts, n (%) | 3,681 | 0,016 | 1,248–4,204 |
| CIn, n (%) | 7,991 | 0,007 | 1,273–10,643 |

Lineārie dati atspoguļoti kā vidējais aritmētiskais ± standartdeviācija. OR – izredžu attiecība, ĶMI – ķermeņa masas indekss, AH – arteriālā hipertensija, KSS – koronārā sirds slimība, HSM – hroniskā sirds mazspēja, CIn – cerebrāls infarkts, OR – izredžu attiecība, 95% TI – 95% ticamības intervāls.

No astoņiem SNV, kuri bija iekļautas analīzē, tikai *PITX2* gēna varianta rs2200733 riska alēle bija statistiski ticami saistīta ar ĀF attīstības risku (3.3. tabula).

Iekļaujot visus astoņus SNV un rēķinot PRS, teorētiski maksimālais iespējamais skalas rezultāts ir 16, taču mūsu kohortā maksimālā vērtība ir 12 (3.1. attēls), tāpēc par riska slieksni tika izvēlēts PRS > 7.




3.1. attēls **Ātriju fibrilācijas recidīva risks sešus mēnešus pēc sinusa ritma atjaunošanas ar elektrokardioversiijas metodi atkarībā no poligēna riska skalas**

ĀF – ātriju fibrilācija, EKV – elektrokardioversija

Pētāmo pacientu grupā PRS > 7 neuzrādīja statistiski ticamu saistību ar ĀF attīstības risku (3.3. tabula).

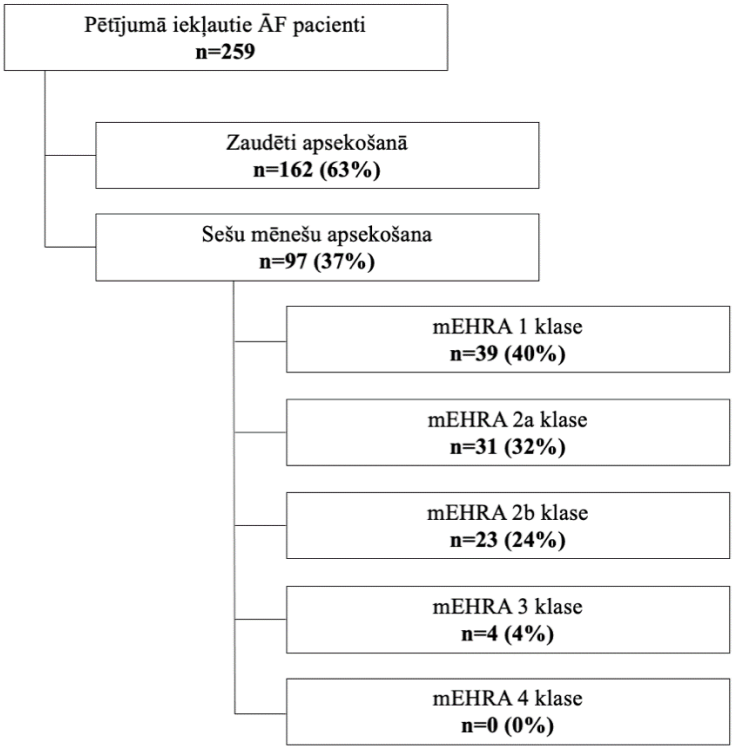
3.3. tabula

**Viena nukleotīda variantu[1] saistība ar ĀF attīstības risku**

| Gēns, #dbSNP | B | *S.E.* | *Wald* | *df* | P vērtība | Exp(B) | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *CAV1* rs3807989 | −0,190 | 0,397 | 0,230 | 1 | 0,632 | 0,827 | 0,380–1,800 |
| *MYH7* rs28631169 | −0,173 | 0,341 | 0,259 | 1 | 0,611 | 0,841 | 0,431–1,640 |
| *SOX5* rs11047543 | −0,173 | 0,357 | 0,235 | 1 | 0,628 | 0,418 | 0,418–1,692 |
| *ZFHX3* rs2106261 | 0,253 | 0,343 | 0,545 | 1 | 0,460 | 1,288 | 0,658–2,520 |
| *KCNN3* rs13376333 | 0,247 | 0,319 | 0,599 | 1 | 0,439 | 1,280 | 0,685–2,393 |
| *KCNJ5* rs75190942 | −0,364 | 0,417 | 0,759 | 1 | 0,384 | 0,695 | 0,307–1,575 |
| *PITX2* rs6838973 | −0,169 | 0,394 | 0,184 | 1 | 0,668 | 1,184 | 0,547–2,563 |
| *PITX2* rs2200733 | 0,837 | 0,331 | 6,382 | 1 | 0,012 | 2,310 | 1,206–4,423 |
| PRS>7 | −0,195 | 0,903 | 0,047 | 1 | 0,829 | 0,823 | 0,140–4,826 |

[1]Salīdzinājums starp variantu riska un ne-riska alēlēm, B – konstantas koeficients (angļu val. *Coefficient for the constant*), S.E. – standartkļūda (angļu val. *Standard error*), df –brīvības pakāpes *Wald* hī kvadrāta testam (angļu val. *degrees of freedom for the Wald chi-square test*), Exp(B) – B koeficienta eksponente (angļu val. *exponentiation of the B coefficient*), 95% TI – 95% ticamības intervāls.

Sešus mēnešus pēc sinusa ritma atjaunošanas ar EKV tika veikta pacientu telefoniska aptauja (dati ir pieejami par 97 (37%) pacientiem). Simptomātisks ĀF recidīvs (definēts kā mEHRA vismaz 2a klase) tika konstatēts 58 (60%) pacientiem (3.2. attēls).




3.2. attēls. **Ātriju fibrilācijas pacientu apsekošana sešus mēnešus pēc sinusa ritma atjaunošanas ar elektrokardioversijas metodi**

ĀF – ātriju fibrilācija, mEHRA – Modificēta Eiropas Sirds ritma asociācijas skala (angļu val. *modified European Heart Rhythm Association score)*

Viena nukleotīda variants rs11047543 *SOX5* gēnā bija statistiski ticami saistīts ar zemāku ĀF recidīvu, veidojot protektīvu efektu. Kā arī PRS > 7 uzrādīja statistiski ticamu asociāciju ar sešu mēnešu ĀF recidīvu (3.4. tabula).

3.4. tabula

**Viena nukleotīda variantu saistība ar sešu mēnešu ātriju fibrilācijas recidīva risku pēc sinusa ritma atjaunošanas ar elektrokardioversiju Latvijas populācijā**

| | **B** | **S.E.** | ***Wald*** | **df** | **P vērtība** | **Exp(B)** | **95% CI** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *CAV1* rs3807989 | −0,632 | 0,688 | 0,844 | 1 | 0,358 | 0,532 | 0,138–2,046 |
| *MYH7* rs28631169 | 0,361 | 0,575 | 0,395 | 1 | 0,530 | 1,435 | 0,465–4,426 |
| *SOX5* rs11047543 | −1,501 | 0,611 | 6,033 | 1 | 0,014 | 0,223 | 0,067–0,738 |
| *ZFHX3* rs2106261 | −0,951 | 0,535 | 3,161 | 1 | 0,075 | 0,386 | 0,136–1,102 |
| *KCNN3* rs13376333 | 0,710 | 0,517 | 1,889 | 1 | 0,169 | 2,034 | 0,739–5,598 |
| *KCNJ5* rs75190942 | 0,179 | 0,703 | 0,065 | 1 | 0,799 | 1,196 | 0,302–4,741 |

3.4. tabulas turpinājums

| | B | S.E. | *Wald* | df | P vērtība | Exp(B) | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PITX2 rs6838973 | 1,391 | 0,765 | *3,308* | 1 | 0,069 | 4,018 | 0,898–17,978 |
| PITX2 rs2200733 | 0,596 | 0,531 | *1,258* | 1 | 0,262 | 1,814 | 0,641–5,137 |
| PRS>7 | 1,429 | 0,538 | *7,056* | 1 | 0,008 | 4,174 | 1,454–11,980 |

B – konstantas koeficients (angļu val. *Coefficient for the constant*), S.E. – standartkļūda (angļu val. *Standard error*), df –brīvības pakāpes *Wald* hī kvadrāta testam (angļu val. *degrees of freedom for the Wald chi-square test*), Exp(B) – B koeficienta eksponente (angļu val. *exponentiation of the B coefficient*), 95% TI – 95% ticamības intervāls, PRS – poligēna riska skala.

## 3.2. Gados jaunie ātriju fibrilācijas pacienti bez riska faktoriem

No 54 gados jauniem, pētījumā iekļautiem ĀF pacientiem 44 (81%) ir vīrieši. Vidējais dalībnieku vecums ir 46,8±10,7 gadi un vidējais ĀF sākšanas vecums ir 42,7±12,0 gadi. Divdesmit vienam (39%) pacientam ģimenes anamnēzē ir vismaz viens asins radinieks ar diagnozi ĀF, taču nevienā no ģimenēm nav datu par kardiomiopātijām, sirds mazspēju, pēkšņu kardiālu nāvi, implantēto elektrokardiostimulatoru vai kardioverteru-defibrilatoru, vai insultu.

Patogēni (P) un ticami patogēni (TP) varianti tika atklāti 13 (24%) pacientiem (3.5. Tabula). Netika novērota statistiski ticama atšķirība dzimuma, pozitīvas ģimenes anamnēzes sadalījumā un vidējā ĀF sākuma vecumā starp gados jauniem ĀF pacientiem ar P/TP variantiem un ĀF pacientiem bez tiem (p = 0,05, 0,21 un 0,27 attiecīgi). Trīsdesmit vienam (57%) pacientam tika atrastas neskaidras nozīmes varianti (12. pielikums).

3.5. tabula

**Gados jaunu ātriju fibrilācijas pacientu raksturojums un eksoma sekvencēšanas rezultāti Latvijas kohortā, analizējot 349 gēnus[1]**

| N. p. k. | Dzimums | Vecums rekrutēšanas laikā | ĀF sākuma vecums | Ģimenes anamnēze | P/TP variants | ACMG kritēriji[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Vīrietis | 63 | 60 | Nav | Nav | |
| 2. | Vīrietis | 32 | 27 | Nav | Nav | |
| 3. | Vīrietis | 55 | 53 | ĀF mātei | *LMNA* NM_170707.4 c.976T>A p.(Ser326Thr) | *PM2, PM1, PS3_supporting, PS4_supporting* |
| 4. | Vīrietis | 46 | 46 | Nav | Nav | |
| 5. | Vīrietis | 48 | 48 | Nav | Nav | |
| 6. | Vīrietis | 56 | 48 | Nav | Nav | |
| 7. | Vīrietis | 49 | 44 | Nav | Nav | |
| 8. | Sieviete | 53 | 45 | Nav | *TTN* NM_001267550.2 c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | *PVS1, PM2, PS4_supporting* |
| 9. | Vīrietis | 62 | 61 | Nav | Nav | |

3.5. tabulas turpinājums

| N. p. k. | Dzimums | Vecums rekrutēšanas laikā | ĀF sākuma vecums | Ģimenes anamnēze | P/TP variants | ACMG kritēriji[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 10. | Vīrietis | 43 | 37 | Nav | TTN NM_001267550.2 c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | PVS1, PM2, PS4_supporting |
| 11. | Vīrietis | 32 | 30 | Nav | TTN NM_001267550.2 c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | PVS1, PM2, PS4_supporting |
| 12. | Vīrietis | 43 | 43 | ĀF mātei | Nav | |
| 13. | Vīrietis | 28 | 18 | ĀF tēvam, tēva mātei, mātes mātei | TTN NM_001267550.2: c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | PVS1, PM2, PS4_supporting |
| 14. | Vīrietis | 44 | 39 | ĀF brālim | Nav | |
| 15. | Vīrietis | 55 | 39 | ĀF mātei un vecmāmiņai | TTN NM_001267550.2: c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | PVS1, PM2, PS4_supporting |
| 16. | Sieviete | 57 | 55 | ĀF mātei | TTN NM_001267550.2: c.85223C>G p.(Ser28408Ter) | PVS1, PM2 |
| 17. | Sieviete | 65 | 58 | Nav | TTN NM_001267550.2: c.82240C>T p.(Arg27414Ter) | PS4_supporting, PVS1, PM2 |
| 18. | Sieviete | 53 | 52 | ĀF mātei | TTN NM_001267550.2: c.3034C>T p.(Arg1012Ter) | PS4, PVS1, PM2 |
| 19. | Vīrietis | 50 | 41 | ĀF dēlam | TTN NM_001267550.2: c.95561G>A p.(Trp31854Ter) | PVS1, PM2 |
| 20. | Sieviete | 58 | 56 | Nav | Nav | |
| 21. | Vīrietis | 44 | 41 | ĀF mātei | Nav | |
| 22. | Vīrietis | 56 | 55 | Nav | Nav | |
| 23. | Vīrietis | 47 | 44 | ĀF mātei | Nav | |
| 24. | Vīrietis | 55 | 55 | ĀF tēvam | Nav | |
| 25. | Vīrietis | 48 | 45 | Nav | Nav | |
| 26. | Vīrietis | 65 | 64 | Nav | Nav | |
| 27. | Vīrietis | 65 | 64 | Nav | Nav | |
| 28. | Sieviete | 64 | 64 | Nav | Nav | |
| 29. | Vīrietis | 61 | 61 | ĀF brālim | Nav | |
| 30. | Vīrietis | 32 | 30 | ĀF tēvam | Nav | |
| 31. | Vīrietis | 38 | 35 | Nav | Nav | |
| 32. | Vīrietis | 49 | 35 | ĀF mātei un vecmāmiņai | Nav | |
| 33. | Vīrietis | 49 | 37 | ĀF mātei | Nav | |
| 34. | Vīrietis | 46 | 46 | ĀF mātei | Nav | |

3.5. tabulas turpinājums

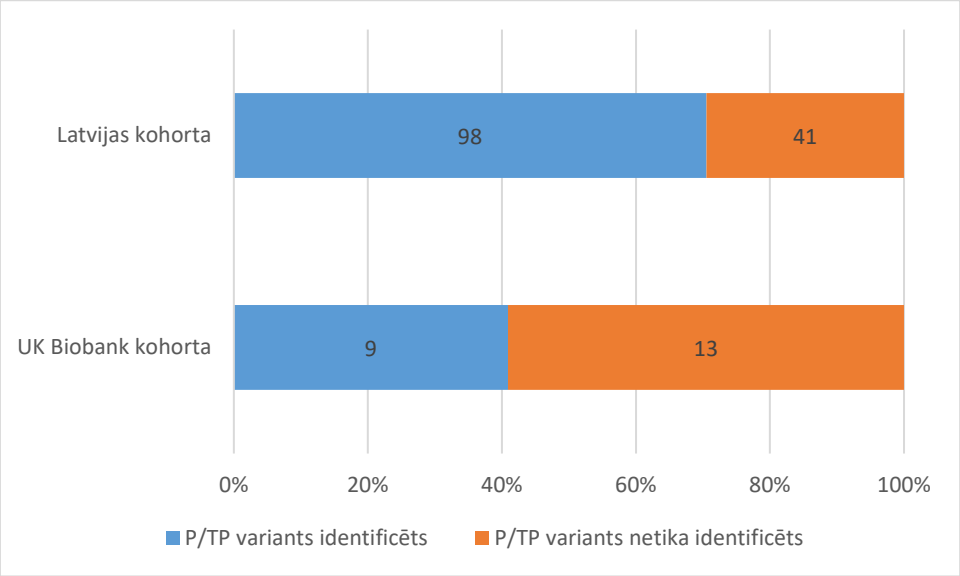
| N. p. k. | Dzimums | Vecums rekrutēšanas laikā | ĀF sākuma vecums | Ģimenes anamnēze | P/TP variants | ACMG kritēriji[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 35. | Sieviete | 52 | 43 | ĀF tēvam | Nav | |
| 36. | Vīrietis | 46 | 45 | Nav | Nav | |
| 37. | Vīrietis | 50 | 48 | Nav | Nav | |
| 38. | Vīrietis | 35 | 31 | Nav | Nav | |
| 39. | Sieviete | 47 | 41 | ĀF mātei | Nav | |
| 40. | Vīrietis | 40 | 39 | ĀF vecmāmiņai | Nav | |
| 41. | Vīrietis | 28 | 25 | Nav | RBM20 NM_001134363.3: c.1898C>T p.(Pro633Leu) | PM2, PM1, PP3, PS4_supporting |
| 42. | Vīrietis | 31 | 21 | ĀF māsai | BAG3 NM_004281.4: c.870dupC p.(Ser291LeufsTer28) | PVS1, PM2, PP3 |
| 43. | Sieviete | 48 | 43 | Nav | NKX2-5 NM_004387.4: c.325G>T p.(Glu109Ter) | PVS1, PM2 |
| 44. | Vīrietis | 45 | 42 | Nav | Nav | |
| 45. | Vīrietis | 32 | 31 | Nav | Nav | |
| 46. | Vīrietis | 34 | 33 | Nav | Nav | |
| 47. | Vīrietis | 48 | 47 | Nav | Nav | |
| 48. | Vīrietis | 61 | 60 | Nav | Nav | |
| 49. | Vīrietis | 26 | 14 | ĀF tēvam | Nav | |
| 50. | Vīrietis | 24 | 23 | Nav | Nav | |
| 51. | Sieviete | 49 | 47 | Nav | Nav | |
| 52. | Vīrietis | 37 | 37 | Nav | Nav | |
| 53. | Vīrietis | 39 | 29 | Nav | Nav | |
| 54. | Vīrietis | 50 | 41 | Nav | Nav | |

[1]Atpoguļotas tikai patogēni (P) un ticami patogēni (TP) varianti, [2]ACMG – Amerikas Medicīnas ģenētikas koledža (angļu val. *American College of Medical Genetics*)

Visi identificētie retie P/TP varianti lokalizējas gēnos, par kuriem iepriekš ziņots saistībā ar strukturālām sirds slimībām – kardiomiopātijām un iedzimtām sirdskaitēm (Jordan u.c., 2021), (Chung & Rajakumar, 2016). Netika atrasts neviens P/TP variants ar iedzimtām aritmijām asociētos gēnos. Visbiežāk tika novēroti P/TP proteīnu saīsinoši varianti *TTN*tv gēnā (deviņiem jeb 17% pacientu). Pieciem pacientiem tika konstatēta identisks *TTN* gēna rets variants – NM_001267550.2:c.13696C>T p.(Gln4566Ter). Šis variants ir divas reizes sastopams MĢZL datubāzē – vienam pacientam ar aritmogēno KMP un vienam pacientam ar dilatācijas KMP. Abiem KMP pacientiem iepriekš netika diagnosticēta ĀF. Arī *TTN*tv gēna variants NM_001267550.2:c.82240C>T p.(Arg27414Ter), kurš tika noteikts vienam gados jaunajam ĀF pacientam, iepriekš tika konstatēts diviem nesaistītiem dilatācijas KMP pacientiem MĢZL datubāzē. Šie divi *TTN* gēna varianti netika atrasti, veicot eksomu

sekvencēšanu vairāk nekā 300 pacientiem no laboratorijas datubāzes, tādējādi ir izslēgta varbūtība, ka šie varianti ir populācijai specifiski bieži varianti. Pētījuma dalībnieki, kā arī iepriekš minētie dilatācijas un aritmogēnas KMP pacienti ar variantiem *TTN* gēnā savstarpēji nav radniecīgi (phi skaitlis < 0,04). Turklāt, indivīdiem ar vienādiem variantiem, balstoties uz haplotipu analīzi, var secināt, ka *TTN*tv varianti c.13696C>T p.(Gln4566Ter) un c.82240C>T p.(Arg27414Ter) ir Latvijas populācijai raksturīgi ciltstēva ģenētiskie varianti.

No *UK Biobank* datubāzes pētījumā iekļautajiem 107 gados jauniem ĀF pacientiem, analizējot to pašu gēnu paneli, P/TP varianti tika atklāti deviņiem (8%) indivīdiem. To prevalence ir statistiski ticami mazāka nekā Latvijas kohortā, p = 0,006 (3.3. attēls).




3.3. attēls. **Patogēno un ticami patogēno variantu prevalence (%) Latvijas un *UK Biobank* kohortās**

P/TP – patogēns / ticami patogēns variants

Līdzīgi kā iepriekšminētajā kohortā, arī *UK Biobank* kohortā visi noteiktie varianti lokalizējās ar kardiomiopātijām un iedzimtām sirdskaitēm asociētos gēnos (3.6. tabula). Diviem pacientiem tika atklāti *TTN*tv varianti. Šajā apakšgrupā netika novēroti identiski varianti.

3.6. tabula

***UK Biobank* kohortas raksturojums un eksoma sekvencēšanas rezultāti aritmijas un kardiomiopātijas izraisošos gēnos[1]**

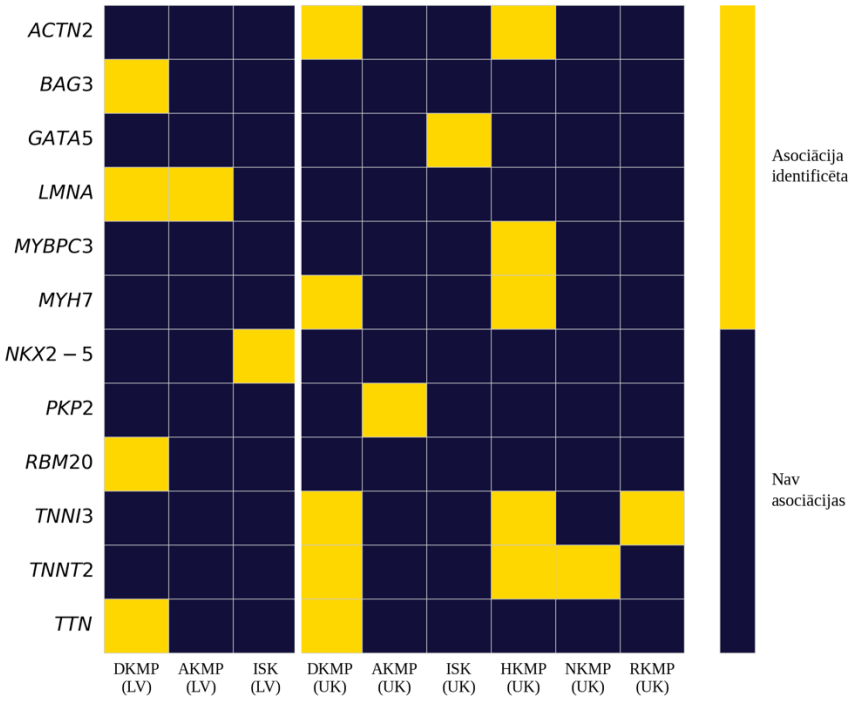
| N.p.k. | Identificētais P/TP gēns un variants pēc HGVS nomenklatūras | Dzimums | ĀF sākuma vecums |
|---|---|---|---|
| 1. | *TNNT2* NM_001276345.2:c.838G>A p.(Asp280Asn) | Sieviete | 45 |
| 2. | *TTN* NM_001267550.2:c.72223_72224insG p.(Lys24075ArgfsTer12) | Vīrietis | 62 |
| 3. | *GATA5* NM_001276345.2:c.781G>A p.(Glu261Lys) | Sieviete | 58 |

3.6. tabulas turpinājums

| N.p.k. | Identificētais P/TP gēns un variants pēc HGVS nomenklatūras | Dzimums | ĀF sākuma vecums |
|---|---|---|---|
| 4. | *TNNI3*<br>NM_000363.5:c.454G>A p.(Asp152Asn) | Sieviete | 62 |
| 5. | *ACTN2*<br>NM_001103.4:c.2368-2A>G p.? | Vīrietis | 58 |
| 6. | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.37543+1G>A p.? | Vīrietis | 62 |
| 7. | *PKP2*<br>NM_001005242.3:c.1177C>T p.(Gln393Ter) | Vīrietis | 52 |
| 8. | *MYH7*<br>NM_000257.4:c.427C>T p.(Arg143Trp) | Sieviete | 60 |
| 9. | *MYBPC3*<br>NM_000256.3:c.1484G>A p.(Arg495Gln) | Sieviete | 64 |

HGVS – Cilvēka genoma variantu biedrība (angļu val. *Human Genome Variation Society*)
[1]Atpoguļoti tikai patogēni (P) un ticami patogēni (TP) varianti

Latvijas kohortā atklātie varianti lokalizējas gēnos, kuri asociējas galvenokārt ar dilatācijas KMP fenotipu, savukārt *UK Biobank* kohortā vērojama fenotipu izkliede, taču prevalē hipertrofiskā KMP (3.4. attēls).




3.4. attēls. **Gēnu un fenotipu asociāciju karte Latvijas un *UK Biobank* kohortās**

DKMP – dilatācijas kardiomiopātija, AKMP – aritmogēna kardiomiopātija, ISK – iedzimtās sirdskaites, HKMP – hipertrofiska kardiomiopātija, NKMP – nekompakta kardiomiopātija, RKMP – restriktīva kardiomiopātija, LV – Latvijas kohorta, UK – *UK Biobank* kohorta

**Gados jauno ĀF pacientu bez riska faktoriem izmeklēšana Latvijas kohortā**

Sirds MR tika veikta visiem (trīspadsmit) gados jauniem ĀF pacientiem ar konstatētiem P/TP ģenētiskiem variantiem jeb slimības monogēno formu. Laika mediāna no pacienta iekļaušanas pētījumā līdz izmeklējuma veikšanai bija 12 mēneši (starpkvartīļu diapazons = 24 mēneši).

Izmeklējuma laikā visiem monogēnas ĀF pacientiem saglabājās sinusa ritms. Septiņiem (54%) monogēnas ĀF pacientiem tika konstatētas strukturālas, morfoloģiskas vai funkcionālas sirds pārmaiņas, neskatoties uz normālu EhoKG izmeklējumu rekrutēšanas brīdī. Sešiem (46%) pacientiem novēroja kreisā, labā vai abu kambaru dilatāciju. No šiem pacientiem, viens bija TP varianta *LMNA* c.976T>A p.(Ser326Thr) nēsātājs, viens *TTN* c.95561G>A p.(Trp31854Ter), savukārt pārējiem tika identificēts *TTN* gēna ciltstēva variants c.13696C>T p.(Gln4566Ter). Piektajam pacientam ar šo *TTN*tv sirds MR bija norma. Divpadsmit (92%) pacientiem bija saglabāta KKIF, bet vienam tā bija mēreni samazināta (39%) papildus kreisā kambara dilatācijai. Pacientam, kuram konstatēja TP variantu *BAG3* gēnā c.870dupC p.(Ser291LeufsTer28), sirds MR uzrādīja miokarda morfoloģiskas pārmaiņas – pagarinātu (T1) relaksācijas laiku kambaru starpsienas segmentos. (Tabula 3.7.).

3.7. tabula

**Sirds magnētiskas rezonanses izmeklēšanas rezultāti monogēnas ātriju fibrilācijas pacientiem**

| P/TP variants | EDD (mm) | LKD, (mm) | KKIF (%) | T1 | T2 | LGE | MR slēdziens | Laiks[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *LMNA* NM_170707.4: c.976T>A p.(Ser326Thr) | 63 | 52 | >54 | N | N | Nav | Kreisā kambara dilatācija | 39 |
| *TTN* NM_001267550.2: c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | 50 | 60 | 39 | N | N | Nav | Abu kambaru dilatācija, samazināta KKIF | 23 |
| *TTN* NM_001267550.2: c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | 64 | 51 | >54 | N | N | Nav | Abu kambaru dilatācija | 35 |
| *TTN* NM_001267550.2: c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | 55 | 41 | >54 | N | N | Nav | Norma[1] | 5 |
| *TTN* NM_001267550.2: c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | 63 | 41 | >54 | N | N | Nav | Kreisā kambara dilatācija | 10 |
| *TTN* NM_001267550.2: c.13696C>T p.(Gln4566Ter) | 63 | 43 | >54 | N | N | Nav | Visu sirds dobumu dilatācija | 12 |
| *TTN* NM_001267550.2: c.85223C>G p.(Ser28408Ter) | 51 | 37 | >56 | N | N | Nav | Norma[1] | 51 |

3.7. tabulas turpinājums

| P/TP variants | EDD (mm) | LKD, (mm) | KKIF (%) | T1 | T2 | LGE | MR slēdziens | Laiks[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TTN NM_001267550.2: c.82240C>T p.(Arg27414Ter) | 53 | 38 | >56 | N | N | Nav | Norma1 | 15 |
| TTN NM_001267550.2: c.3034C>T p.(Arg1012Ter) | 49 | 39 | >56 | N | N | Nav | Norma1 | 10 |
| TTN NM_001267550.2: c.95561G>A p.(Trp31854Ter) | 58 | 52 | >54 | N | N | Nav | Labā kambara dilatācija | 12 |
| RBM20 NM_001134363.3: c.1898C>T p.(Pro633Leu) | 56 | 40 | >54 | N | N | Nav | Norma1 | 5 |
| BAG3 NM_004281.4: c.870dupC p.(Ser291LeufsTer28) | 56 | 37 | >54 | Palielināts lokāli kreisā kambara S8 un S9 segmentos | N | Nav | Paaugstināta miokarda intensitāte septālajā sienā | 3 |
| NKX2-5 NM_004387.4: c.325G>T p.(Glu109Ter) | 58 | 39 | >54 | N | N | Nav | Norma1 | 3 |

[1]Norma – strukturālas, morfoloģiskas vai funkcionālas miokarda pārmaiņas nekonstatē, Laiks[2] – laiks mēnešos no pacienta iekļaušanās pētījumā līdz sirds magnētiskas rezonances veikšanai, N – normas robežās, P – patogēns variants, TP – ticami patogēns variants, EDD – kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs (no angļu val. *End diastolic diameter*), LKD – labā kambara diametrs, KKIF – kreisā kambara izsviedes frakcija, T1 – pirms kontrastvielas ievadīšanas longitudinālas relaksācijas laiks, T2 – transversās relaksācijas laiks, LGE – vēlīna gadolīnija kontrastēšanās (no angļu val. *Late gadolinium enhansement*)

*UK Biobank* kohortā netika veikta pacientu papildu izmeklēšana. Pacientiem ar monogēno ĀF netika izvērtēti sirds MR dati, jo tie nebija pieejami datubāzē pētījuma veikšanas laikā.

# Diskusija

Pētījumā tika analizētas divas ĀF pacientu kohortas – no Latvijas un *UK Biobank*. Latvijas kohortā tika iekļauti pacienti ar ĀF saistītiem riska faktoriem (n = 259) un gados jauni ĀF pacienti bez riska faktoriem (n = 54). *UK Biobank* kohortu veido 107 atlasīti gados jauni ĀF pacienti bez riska faktoriem. Pētījumā tika analizēta biežo un reto ar ĀF attīstību saistīto variantu sastopamība un to ietekme uz slimības klīnisko gaitu.

No astoņiem pētījumā iekļautiem biežajiem ģenētiskajiem variantiem tikai *PITX2* rs2200733 allēle T ir statistiski ticami saistīta ar ĀF attīstību pacientiem ar klīniskiem ĀF riska faktoriem. Pirmā publicētajā ĀF GWAS pētījumā, kas tika veikts Eiropas un Ķīnas populācijās, no vairāk nekā 300 tūkstošiem analizēto SNV tika identificēti trīs 4q25 reģionā lokalizēti, statistiski ticami asociēti SNV, tostarp rs2200733 (Gudbjartsson et al., 2007). Turpmāk 4q25 reģiona saistība ar ĀF attīstības risku tika pierādīta arī citās populācijās. Līdzīgi kā mūsu pētījumā, arī šo populāciju indivīdiem rs2200733 varianta riska alēlei ir vislielākā asociācija ar ĀF (Ferrán et al., 2014; Bhanushali et al., 2017; Viviani et al., 2008; Kalinderi et al., 2015; Kiliszek et al., 2011; Fang et al., 2016; Lee et al., 2010; Chalazan et al., 2018). Literatūrā nav datu par rs2200733 varianta un *PITX2* gēna saistību ar ĀF Baltijas valstīts (Lietuvā, Igaunijā) un citās Latvijas kaimiņvalstīs. Šāda populācijai specifiskas izpētes neesamība šobrīd ir būtiska zināšanu un datu nepilnība. Divi nozīmīgi GWAS, kuros bija iekļauti vairāk nekā 1 000 000 dažādas etniskās piederības dalībnieku, uzrādīja kopumā 94 ģenētiskos reģionus, kas ir asociēti ar ĀF risku (Roselli et al., 2018; Nielsen et al., 2018). Arī līdz šim apjomīgākā GWAS pētījuma metaanalīzē (iekļauti 181 446 ĀF pacienti un 1 468 899 kontroles indivīdi no Eiropas, Āzijas, Āfrikas un Latīņamerikas populācijām) tika apstiprināta *PITX2* gēna un 4q25 reģiona vadošā nozīmē ĀF attīstības riskā. Šobrīd kopā ir identificēti 354 lokusi, un 139 no tiem ir identificēti kandidātgēni (Roselli et al., 2025). Mūsu pētījumā tika analizēti vēl septiņi bieži varianti (*SOX5* rs11047543, *MYH7* rs28631169, *KCNN3* rs13376333, *KCNJ5* rs75190942, *PITX2* rs6838973 un *ZFHX3* rs2106261), taču netika pieradīta to asociācija ar ĀF risku. 2025. gadā veiktajā GWAS pētījumu metaanalīzē apstiprinājās šo gēnu, bet ne šo konkrēto variāciju saistība ar ĀF (Roselli et al., 2025).

Interesanti, ka lielākā daļa biežo variāciju ir intergēniskas, t.i., atrodas nekodējošā genoma daļā, taču lokalizējas tuvu regulējošiem reģioniem un gēniem, kuri kodē transkripcijas faktorus vai ir saistīti ar monogēnām kardiomiopātijām un aritmijām (Roselli et al., 2018). Izmantojot kvantitatīvo īpašību ekspresijas lokusu (eQTL no angļu val. *expression quantitative trait loci*)) un GWAS datu analīzi ir iespējams identificēt biežu ģenētisko variantu iespējamo patoģenētisko ietekmi uz ĀF attīstību – noteikt, vai ģenētiskie lokusi izskaidro gēnu ekspresijas variabilitāti (Zhang et al., 2023). Tā Džefrijs Hsu (*Jeffrey Hsu*) ar kolēģiem, izvērtējot gēnu

ekspresiju priekškambaros un veicot eQTL analīzi, konstatēja, ka Eiropas populācijā 66% gēnu ekspresiju kreisajā priekškambarī kontrolē tiem blakus esošie SNV. Pētījumā tika analizēti 23 SNV, taču nozīmīgas cis-eQTL tika konstatētas tikai 12 no tiem (Hsu et al., 2018). Potenciāls izskaidrojums tam ir pieņēmums, ka SNV var regulēt gēnu ekspresiju noteiktā laika posmā (piemēram, embrioģenēzes laikā) vai citā specifiskā lokalizācijā (piemēram, plaušu vēnās). Šī hipotēze varētu izskaidrot, kāpēc pētījumā netika atrasts eQTL 4q25 reģionam un *PITX2* gēnam pieaugušo cilvēku sirdīs (Hsu et al., 2018). PITX ir transkripcijas faktorus kodējošo gēnu grupa, kas sastāv no trim gēniem – *PITX1*, *PITX2* un *PITX3*, kuriem ir raksturīga dažāda ekspresivitāte un funkcijas. *PITX2* gēnam ir svarīga loma vairāku orgānu embrioģenēzē, galvenokārt sirds, zobu, plaušu un kunģa-zarnu trakta orgānu attīstībā. Turklāt *PITX2* ir četras galvenās izoformas – PITX2a, PITX2b, PITX2c un PITX2d, no kurām sirdī tiek ekspresētas PITX2a (vai PITX2b) un PITX2c (Syeda et al., 2017).

Pauluss Kirhofs (*Paulus Kirchhof*) ar kolēģiem konstatēja, ka pieaugušu cilvēku un peļu kreisajos priekškambaros tiek ekspresēta PITX2c izoforma, turklāt, salīdzinot ar labo priekškambari un abiem kambariem, mRNS ekspresija ir 100 reizes lielāka. Pelēm ar heterozigotisko Pitx2c+/− genotipu, ekspresija samazinājas līdz 60%, bet netika ietekmēta priekškmbaru morfoloģija vai funkcionālie parametri. Savukārt, veicot programmēto miocītu stimulāciju, saīsinājās to darbības potenciāla garums un tika izprovocēta ĀF (Kirchhof et al., 2011).

Pēdējos gados PRS izmantošana multifaktoriālu slimību riska noteikšanā ir kļuvusi par nozīmīgu pētniecības aspektu (Oh et al., 2020; Chalmer et al., 2018; Elliott et al., 2020; Li et al., 2022). Tika publicēti arī vairāki pētījumi, kas atklāj PRS un ĀF risku (Marston et al., 2023; Lazarte et al., 2021; Elliott et al., 2020; Okubo et al., 2020; Muse et al., 2018; Gibson et al., 2024). Tada ar līdzautoriem publicēja pirmo rakstu, kurā parādīta asociācija ar PRS un ĀF attīstības risku. PRS tika aprēķināts no 12 iepriekš aprakstītiem ĀF riska SNV, iekļaujot arī 4q25 reģionā esošos. Pēc 14 gadu novērošanas autori pierādīja, ka pacientiem augstākajā PRS kvintilē, ĀF attīstības risks ir divas reizes lielāks nekā pacientiem ar zemāku PRS kvintili (Tada et al., 2014). Vēlāk tika veikta šīs PRS validācija multicentru prospektīvā pētījumā (15 centri ASV un Kanādā), un asociācija starp augstāku PRS un lielāku ĀF attīstības risku saglabājās (Muse et al., 2018). Jusaku Okubo (*Yousaku Okubo*) ar līdzautoriem izveidoja PRS, kas ietver piecus SNV. Sākotnēji tika atlasīti 26 iepriekš zināmi, ar ĀF asociēti SNV un pārbaudīta to asociācija ar ĀF gadījumiem pētījuma kohortā. No 26 SNV tikai pieci uzrādīja statistiski nozīmīgu asociāciju, un tie turpmāk tika izmantoti PRS kalkulācijā. Pētījumā indivīdiem ar visaugstāko PRS ĀF risks bija piecas reizes lielāks nekā viszemākā PRS indivīdu grupā. Turklāt PRS sensitivitāte un specifitāte uzlabojās, ja PRS kombinēja ar tradicionāliem

riska faktoriem (vecumu, dzimumu, ĶMI un arteriālo hipertensiju) (Okubo et al., 2020). Mūsu pētījumā PRS netika kombinēts ar klīniskiem parametriem. Galvenais apsvērums tam ir relatīvi maza populācija un potenciāli pseidopozitīvi rezultāti multiplās testēšanas dēļ. Pētījumā iekļautajā kohortā netika konstatēta asociācija starp ĀF risku un PRS > 7. PRS aprēķināšanā tika iekļauti astoņi SNV, kuri iepriekš literatūrā bija aprakstīti asociācijā ar ĀF risku un kuru saistība ar ĀF bija pārbaudīta mūsu kohortā (Gudbjartsson et al., 2007; Roselli et al., 2018; Ellinor et al., 2012; Pfeufer et al., 2010; Ellinor et al., 2010; Christophersen et al., 2017; Kiliszek et al., 2011). No tiem tikai vienam bija pierādīta saistība ar ĀF risku izmeklētajā indivīdu izlasē. Tas varētu izskaidrot, kāpēc mūsu kohortā netika atrasta saistība starp PRS un ĀF. Cits potenciāls izskaidrojums negatīvam rezultātam ir izvēlētā statistiskās analīzes metode. Līdz šim literatūrā ir atrodami pētījumi, kur ĀF risks tika salīdzināts starp dažādām PRS grupām (piemēram, starp kvintilēm). J. Okubo un Hajato Tadas (*Hayato Tada*) pētījumos, tika salīdzināts risks starp zemāko un augstāko PRS kvintili (Tada et al., 2014; Muse et al., 2018). Mūsu pētījumā tika analizēta atšķirība starp ĀF pacientu un veselo kontroles indivīdu grupu, kā noteicošo faktoru izmantojot PRS > 7 no teorētiski maksimālā 16. Mēs izvēlējāmies šādu bināru aprēķinu modeli galvenokārt relatīvi nelielas izlases dēļ, jo kvintiļu salīdzināšana šādā situācijā nebūtu iespējama.

PRS tiek pētīts kā neatkarīgs riska faktors (Ebana et al., 2023). Literatūrā ir arī dati par to, ka PRS kā vienīgā riska faktora ietekme uz ĀF attīstības risku ir vāja, taču, kombinējot PRS un klīniskus riska faktorus, riska stratifikācija būtiski uzlabojas. Piemēram, apvienojot PRS, klīnisko riska profilu (izmantojot CHARGE-AF modeli) un paaugstinātu NT-proBNP marķieri, autoriem izdevās identificēt 16% augstu ĀF attīstības risku 3 gadu laikā (Marston et al., 2023). Literatūrā ir publicēti dati par PRS saistību ar CIn un HSM attīstības risku ĀF pacientiem, kā arī postoperatīvas ĀF risku pacientiem pēc koronāro artēriju šuntēšanas vai sirds vārstuļu operācijām. Taču pētījumos ir izmantotas dažādi SNV un to skaits variē (Kertai et al., 2021), (Ebana et al., 2023; Alkis et al., 2024). Šādu pētījumu rezultātu salīdzināšana ir apgrūtināta, jo tiek iekļauti ļoti heterogēni PRS. Līdz ar to PRS pielietošana klīniskajā praksē ir ierobežota, jo ir nepieciešams veikt skalas standartizāciju dažādās populācijās un klīniskajos stāvokļos.

Mūsu darbā netika atsevišķi izpētīta PRS saistība ar ĀF gados jauniem pacientiem bez riska faktoriem. Galvenais apsvērums tam ir maza kohorta (iekļauti 54 indivīdi) un nepietiekama statistiskā jauda. Līdz šim literatūrā ir atrodams viens pētījums, kurā analizēta PRS loma ĀF attīstībā jauniem pacientiem bez riska faktoriem. Džuljeta Lazarte (*Julieta Lazarte*) ar kolēģiem salīdzināja divas PRS – vienu no 1168 SNV un otru genoma plašu PRS ar 6 730 541 SNV. Tika pierādīts, ka abas PRS palielina ĀF risku, taču genomiskā skala

uzrādīja labāku prognozēšanas spēju (Lazarte et al., 2021). Balstoties uz šiem rezultātiem, var secināt, ka PRS riska izvērtēšanas precizitāte varētu būt atkarīga no iekļauto SNV skaita.

Mūsu pētījumā iekļautajā kohortā simptomātiskas ĀF recidīvu skaits sešus mēnešus pēc sinusa ritma atjaunošanas ar EKV metodi ir 60% no 37% apsekoto pacientu. Neskatoties uz mūsdienīgām terapijas iespējām, arī literatūrā aprakstītais ĀF recidīva risks ir samērā augsts – 39–59% sešus mēnešus un līdz pat 76–92% 12 mēnešus pēc EKV (Wozakowska-Kapłon et al., 2010; Lewicka et al., 2015; Watanabe et al., 2006). Recidīva iespējamību modificē vairāki riska faktori (piemēram, paaugstināts augstas jutības C reaktīvais proteīns, tādu medikamentu kā antiaritmiķu un angiotenzīnkonvertējošā enzīma inhibitoru lietošana) (Charitakis et al., 2023).

Mūsu pētījumā tika identificēta asociācija ar ĀF recidīva risku sešus mēnešus pēc sekmīgas EKV un *SOX5* gēna rs11047543 variantu, kā arī PRS > 7. Šobrīd literatūrā trūkst liela apjoma pētījumu, kuros būtu izvērtēta biežu ģenētisku variantu asociācija ar EKV efektivitāti. Divos nelielos pētījumos ir norādīta 4q25 lokusa *PITX2* gēna variantu saistība ar ĀF rekurenci. Parvezs (ĀF pacientu skaits n = 184) ar kolēģiem savā pētījuma grupā identificēja *PITX2* gēna variantus rs2200733, rs10033464, savukārt Ulusa veiktajā pētījumā (ĀF pacientu skaits n = 75) rs17570669 variants tika noteikts kā neatkarīgs riska faktors aritmijas recidīvam (Parvez et al., 2013; Ulus et al., 2023).

Šobrīd literatūrā nav datu par *SOX5* gēna variantiem un EKV ārstēšanas metodes efektivitāti. Mūsu pētījums ir pirmais, kas norāda uz šo saikni. *SOX5* gēna kodētais transkripcijas faktors piedalās embrioģenēzes regulācijā, un gēna varianti ir saistīti ar garāku PR intervālu, kā arī ĀF attīstības risku GWAS pētījumā (Pfeufer et al., 2010). Zeiferts (*Seifert)* ar līdzautoriem ir aprakstījuši *SOX5* rs11047543 varianta saistību ar izmainītu P viļņa morfoloģiju (Seifert et al., 2019). EKG parametriem – P vilnim un PR intervālam – ir svarīga nozīme ĀF patoģenēzē. P vilnis atspoguļo elektriskā impulsa izplatību priekškambaros, un tā morfoloģijas maiņa var norādīt uz pārmaiņam priekškambaru lielumā, struktūrā vai elektriskajā aktivācijā, tādējādi kalpojot par proaritmisku marķieri (Chen et al., 2022). Savukārt PR intervāla pagarināšanās var norādīt uz priekškambaru strukturālo un elektrisko remodelāciju (Park et al., 2014). Literatūrā ir aprakstīta saistībā starp garāku PR intervālu un aritmijas recidīvu pēc sekmīgas ārstēšanas ar katetrablācijas metodi (Bohus et al., 2025; Park et al., 2014; Jie et al., 2026), taču trūkst informācija par EKG parametriem, tostarp PR intervālu, saistībā ar EKV rezultātiem. Turklāt Parka un kolēģu veiktais pētījums pieradīja *SOX5* rs11047543 varianta saistību ar ĀF recidīvu pēc kateterablācijas veikšanas Korejas populācijā (Park et al., 2020). Pieejamie literatūras dati netieši norāda uz potenciālu mehānismu, kas izskaidro *SOX5* gēna ietekmi uz EKV efektivitāti un sinusa ritma noturīgumu.

Mūsu kohortā bija iekļautas divas *PITX2* gēna variācijas (rs2200733 un rs6838973), taču to asociācija ar ĀF atjaunošanos netika atklāta. Ņemot vērā to, ka pēc literatūras datiem *PITX2* gēna biežiem variantiem ir liela nozīme gan ĀF attīstības riskā, gan ārstēšanas efektivitātē, arī Latvijas kohortā būtu sagaidāma variantu saistība ar EKV efektivitāti. Negatīvu rezultātu mūsu pētījumā, visticamāk, var skaidrot ar relatīvi nelielu izlasi, kā arī nozīmīgu pacientu apsekošanas datu iztrūkumu. Vēl viens potenciāls atšķirīgu rezultātu izskaidrojums starp pētījumiem ir metodes kā tika novērtēta EKV efektivitāte. Mūsu pētījumā tika izmantota mEHRA skala, lai noteiktu simptomātisku recidīvu. Šādas izvēles pamatojums, pirmkārt, balstās uz klīniski svarīgu iznākumu, kas var mainīt ārstēšanas taktiku – ja pacientam pēc sinusa ritma atjaunošanas saglabājas ar aritmiju asociētie simptomi, ir nepieciešams pārskatīt ārstēšanas stratēģiju, piedāvājot atkārtotu EKV vai citas ārstēšanas metodes (piemēram, antiaritmisko medikamentu eskalāciju, kateterablāciju vai ritma kontroles stratēģijas maiņu uz frekvences kontroli). Otrkārt, mūsu izvēli pamato finansiālais aspekts. Lai kvalitatīvi novērtētu sinusa ritma noturēšanos, būtu nepieciešams veikt ilgstošu sirds ritma monitorēšanu, piemēram, izmantojot 7 dienu Holtera monitorēšanu vai cilpas rakstītāja implantāciju. Ulusa veiktajā pētījumā kā apsekošanas metode tika izvēlēta 12 novadījumu EKG un 24 stundu Holtera monitorēšana (Ulus et al., 2023). Savukārt Parveza un kolēģu pētījumā tika veikta EKG trīs, sešus un divpadsmit mēnešus pēc EKV; ja pacientam bija sūdzības par aritmisku sirdsdarbību, papildus tika veikta 24 stundu monitorēšana (Parvez et al., 2013). Šādai pieejai ir gan pozitīvas, gan negatīvas puses. Veicot EKG vai Holtera monitorēšanu, ir iespējams objektīvi novērtēt sirds ritmu un atsijāt potenciālus pseidopozitīvus gadījumus, kad pacientam ir sūdzības par aritmisku sirdsdarbību, taču to nenosaka ĀF recidīvs, bet, piemēram, bieža ekstrasistolija. Taču gan EKG, gan 24 stundu Holtera monitorēšana ir pārāk īss ritma novērošana periods, lai droši noteiktu ĀF atjaunošanos. Tāpēc lielajos klīniskajos pētījumos šobrīd izmanto implantējamas sirds ierīces (piemēram, elektrokardiostimulators vai cilpas rakstītājs), kas pieraksta sirds ritmu nepārtraukti vai ilgāka pieraksta Holtera monitorēšanu (Brachmann et al., 2021; Packer et al., 2021; Reddy et al., 2023).

Līdz šim literatūrā nav tikuši publicēti dati par PRS saistību ar ĀF recidīvu pēc sinusa ritma atjaunošanas ar EKV; mūsu pētījums ir pirmais, kas norāda uz šo asociāciju. Savukārt ir pieejama informācija par ritma kontroles efektivitāti, veicot kateterablāciju. Korejiešu populācijā piecu ar ĀF risku asociētu variantu PRS (4q25 *PITX2* rs1448818, rs2200733, rs6843082, rs6838973 un 16q22 *ZFHX3* rs2106261) ir saistīts ar ĀF atkārtošanos trīs mēnešus pēc radiofrekvences kateterablācijas (Choe et al., 2019). Cits multicentru pētījums iekļāva 4276 ĀF pacientus, kuriem ar pirmo reizi tika veikta radiofrekvences kateterablācija. Dalībniekiem tika pārbaudīta ĀF saistība ar ģenētiskiem faktoriem, izmantojot iepriekš

aprakstīto PRS no 929 SNV. Pētījuma rezultātā tika atklāta ĀF saistība ar PRS, taču PRS nenoteica ĀF recidīva risku pēc kateterablācijas. Ārstēšanas efektivitāte bija atkarīga no klīniskiem parametriem – persistējošas ĀF formas, kreisā kambara izsviedes frakcijas un kreisā priekškambara lieluma (Shoemaker et al., 2020). Šie literatūras dati, kā arī mūsu pētījuma rezultāti norāda uz to, ka ritma kontroles efektivitāti (gan EKV, gan kateterablācijas gadījumā) vismaz daļēji nosaka pacienta genotips. Tā kā literatūrā pieejamie dati ir pretrunīgi, šobrīd ģenētisko faktoru ietekme uz ĀF ārstēšanas efektivitāti ir neskaidra. Ņemot vērā pieaugošo ģenētiskās izmeklēšanas pieejamību un to, ka PRS izpēte šobrīd ir aktuāla daudzās medicīnas nozarēs, jādomā, ka PRS izmantošana varētu kļūt par rutīnā izmantojamu rīku, lai izvēlētos ritma vai frekvences kontroles ārstēšanas stratēģiju pacientiem ar ĀF (Reza et al., 2024).

Mūsu pētījumā tika iekļauti arī 54 gados jauni ĀF pacienti bez riska faktoriem, kā arī pēc identiskiem kritērijiem tika atlasīti 107 indivīdi no *UK Biobank* datubāzes. Veicot eksoma sekvencēšanu gados jauno ĀF dalībnieku grupā, 24% pacientu tika atklāti reti patogēni un ticami patogēni varianti ar KMP asociētos gēnos. Savukārt *UK Biobank* grupā reto P un TP variantu prevalence ir zemāka – 8%. Turklāt arī *UK Biobank* grupā visi ģenētiskie varianti bija ar KMP asociētos gēnos. Varianti jonu kanālus kodējošos, jeb ar aritmijām saistītos gēnos mūsu pētījuma grupās netika atklāti. Citos publicētos pētījumos ir aprakstīti arī jonu kanālus kodējošo gēnu varianti gados jauniem pacientiem ar ĀF, taču prevalē ar KMP asociētie gēni (Yoneda et al., 2021; Goodyer et al., 2019; Chalazan et al., 2021). Zaharijs T. Joneda (*Zachary T. Yoneda*) ar kolēģiem, veicot eksoma sekvencēšanu pacientiem ar ĀF sākumu pirms 66 gadu vecuma, atklāja klīniski nozīmīgus variantus 10% pacientu. Tas ir mazāk nekā mūsu grupā, bet vairāk nekā vispārējās populācijas datos no *UK Biobank*, kas skaidrojams ar pacientu fenotipa atlasi – mūsu pētījuma grupā iekļauti gados jauni pacienti ar pierādītu ĀF un bez citiem riska faktoriem. No tiem kālija kanāla subvienību kodējošā gēna *KCNQ1* varianti bija atklāti 0,6% indivīdu (Yoneda et al., 2021). *KCNQ1* gēns ir asociēts ar 1.tipa garā QT intervāla sindromu (*L*QT*S*, no angļu val. *long* QT *syndrome*) (Wang et al., 1996). Ir zināms, ka *L*QT*S* sindroms asociējas ne tikai ar dzīvībai bīstamiem kambaru ritma traucējumiem, bet arī ar supraventrikulārām aritmijām, tostarp ĀF (Platonov et al., 2019; Zellerhoff et al., 2009). Jonedas pētījumā netika izvērtēts QT intervāls pacientiem ar klīniski nozīmīgiem *KCNQ1* variantiem, līdz ar to nevar izslēgt, ka šiem pacientiem ir *L*QT*S*, kas asociējas ar ĀF, nevis monogēna ĀF (Yoneda et al., 2021). Līdzīgi arī V. Gudjera un līdzautoru pētījumā tika atklāts viens *KCNQ1* patogēnais variants 33 gadus vecam ĀF pacientam, bet QT intervāla garums publikācijā nav aprakstīts. Arī šajā gadījumā nevar izslēgt *L*QT*S* un apgalvot, ka pacientam ir monogēna ĀF (Goodyer et al., 2019). Interesanti, ka pētījumā, kurā bija iekļauti jauni (līdz 66 gadu vecumam) latīņamerikāņu un afroamerikāņu izcelsmes ĀF pacienti, tika atklāta lielāka

jonu kanālus kodējošo gēnu nozīmīgu variantu prevalence (35). Pacientiem tika konstatēti varianti *KCNQ1, SCN5A, CACNA1C* un *KCNJ11* gēnos (Chalazan et al., 2021). Šāda atrade varētu norādīt uz potenciāli atšķirīgiem ĀF patoģenētiskiem mehānismiem dažādu rasu pārstāvjiem. *SCN5A* un *CACNA1C* gēni ir asociēts ar *L*QT*S* (Boczek et al., 2013). Savukārt, *SCN5A* ir raksturīgs variabls fenotips – Brugadas sindroms, sinusa mezgla vājuma sindroms, progresējoša sirds vadīšanas sistēmas slimība, kā arī dilatācijas KMP (Priori et al., 2002; Schott et al., 1999; Benson et al., 2003; Akai et al., 2000; Jordan et al., 2021). Dati par QT garumu, ST segmenta morfoloģijas izmaiņām, kā arī citām šo kanalopātiju izpausmēm pētījumā dalībniekiem rakstā nav atspoguļoti (Chalazan et al., 2021). *KCNJ11* gēnam līdz šim nav aprakstīts kardiāls fenotips. Šādas publicēto datu nepilnības, kā arī mūsu pētījuma dati liek apšaubīt jonu kanālu un tos kodējošo gēnu asociāciju ar ĀF, kas attīstās gados jauniem pacientiem bez zināmiem ar aritmiju asociētiem riska faktoriem.

Pēc literatūras datiem biežākais ar ĀF asociētais gēns ir *TTN*. Šis gēns kodē strukturālu sarkomēru proteīnu titīnu. Funkcijas zuduma (angļu val. *loss of function – LoF*) varianti šajā gēnā ir sastopami 2–10% monogēno ĀF gadījumu (Choi et al., 2020; Chalazan et al., 2021; Ahlberg et al., 2018; Choi et al., 2018). Veicot gēnu LoF variantu prevalences analīzi 1546 ĀF pacientiem un 41593 veseliem indivīdiem no *UK Biobank* datubāzes, vienīgi *TTN* gēns bija statistiski ticami saistīts ar ĀF attīstības risku, neatkarīgi no citiem riska faktoriem un vecuma, kad sākās aritmija (Choi et al., 2020). Arī mūsu pētījumā *TTN* gēna LoF varianti (jeb *TTN*tv) ir visbiežāk sastopāmie ĀF pacientiem (17% Latvijas kohortā). Jādomā, ka tik augstu *TTN*tv prevalenci Latvijas ĀF kohortā varētu skaidrot ar diviem konstatētiem ciltstēva variantiem. Turklāt mūsu pētījumā bija liels skaits pacientu ar vismaz diviem ĀF gadījumiem ģimenē (39%), kas varētu liecināt par slimības pārmantošanos.

*TTN* tiek asociēts ar sirds strukturālo bojājumu un galvenokārt asociējas ar KMP attīstību (dilatācijas KMP, peripartālu KMP, toksisku dilatācijas KMP), kā arī ir ar miopātiju attīstību (Herman et al., 2012; Spracklen et al., 2021; Ware et al., 2018; Kellermayer et al., 2019). Turklāt *TTN*tv varianti ir atklāti pacientiem ar akūtu miokardītu, lai gan ilgstoši tika uzskatīts, ka miokardīta patoģenēzē galvenā loma ir iekaisumam. Tā, piemēram, pacientiem ar akūtu miokardītu un samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju < 50% *TTN*tv ir atklāti 7% gadījumu (Lota et al., 2022). Interesanti, ka pacientiem ar dilatācijas KMP un *TTN*tv ĀF attīstījās agrīnāk nekā pacientiem bez KMP, savukārt 6% pacientu ĀF attīstījās pirms dilatācijas KMP diagnosticēšanas (Hoorntje et al., 2018). Šis novērojums arī varētu skaidrot lielu *TTN*tv prevalenci mūsu kohortā. Mūsu pētījumā ir iekļauti gados jauni pacienti, kuriem ĀF sākās agrīni (vidēji 43 gados), un kuriem iekļaušanas brīdī nav datu par dilatācijas vai cita veida KMP vai strukturālu sirds bojājumu. Dilatācijas KMP fenotipa sākuma vecums pieaugušajiem parasti

ir pēc 40 gadiem, bet tas var variēt atkarībā no genotipa (Tayal et al., 2021). Piemēram *LMNA* asociēta dilatācijas KMP vidēji pirmreizēji manifestējas 20–39 gadu vecumā (Crasto et al., 2020), savukārt *TTN*tv ir biežākais ģenētiskais cēlonis gadījumos, kad slimība pirmo reizi tiek diagnosticēta pēc 60 gadu vecuma. *Cannata* ar kolēģiem veica dilatācijas KMP gēnu paneļa sekvencēšanu (23 gēni, kuri bija iekļauti arī mūsu gēnu panelī) pirmreizējiem pacientiem vecumā pēc 60 gadiem un konstatēja P un TP variantus 36%, savukārt 69% no tiem bija *TTN*tv (Cannatà et al., 2022). Kā arī pediatriskajā populācija ar *TTN* gēnu asociētas KMP ir retas (Ballerini et al., 2025; Ware et al., 2021; Lee et al., 2025). Pamatojoties uz šiem datiem, var secināt, ka *TTN*tv asociētas KMP attīstās relatīvi vēlīni.

Pētījumā mēs atklājām, ka gados jauniem ĀF pacientiem ar P un TP variantiem sirds strukturālo proteīnu kodējošos gēnos ir augsts miokarda strukturālo, morfoloģisko vai funkcionālo pārmaiņu skaits kontroles sirds MR izmeklējumā (Latvijas kohortā 54%). Biežākā atrade ir kreisā kambara dilatācija pacientiem ar *TTN*tv, bet ir sastopama arī citu sirds dobumu dilatācija, KKIF samazināšanās un miokarda morfoloģisks bojājums. Iepriekš minētie argumenti liecina par to, ka gados jauniem pacientiem bez riska faktoriem ĀF attīstība, iespējams, ir pirmā kardiomiopātijas izpausme, bet miokarda iesaiste notiek vēlāk. Līdz ar to šī ĀF forma nav tik labdabīga, kā tika uzskatīts iepriekš (Kopecky et al., 1987), tāpēc šādiem pacientiem būtu nepieciešams veikt regulāru sirds struktūras, morfoloģijas un funkcijas kontroli (sirds MR, EhoKG), lai diagnosticētu sirds strukturālo bojājumu un KMP pēc iespējas agrīnāk. Šobrīd ir ļoti maz publicētas informācijas par sirds MR izmeklējumiem pacientiem ar ĀF. Turklāt galvenokārt tiek pētīta priekškambaru audu struktūra, nevis kambaru iesaiste (Mahnkopf et al., 2010; McGann et al., 2014). Mūsu pētījums ir pirmais, kas akcentē tieši kambaru funkcionālās, strukturālās un morfoloģiskās pārmaiņas ĀF pacientiem. Taču jāatzīmē, ka mūsu kohortā netika vērtēta priekškambaru morfoloģsikā struktūra. Tas ir saistīts ar speciālo apstrādes un analīzes programmu pieejamības trūkumu Latvijā pētījuma veikšanas laikā.

Papildus *TTN* gēnam Latvijas kohortā ir atklāti varianti citos ar dilatācijas KMP saistītos gēnos – *LMNA*, *RBM20* un *BAG3*. Atrade saskan ar sirds MR rezultātiem, jo izmeklējumā visbiežāk tika konstatēta sirds dobumu dilatācija. *LMNA* gēns kodē proteīnus lamīnu A un C, kuri veido daļu no šūnas kodola iekšējā apvalka un nosaka kodola izmēru un formu. *LMNA* asociētai dilatācijas KMP ir raksturīgi ritma traucējumi (gan supraventrikulārie, gan dzīvībai bīstamie ventrikulārie), kā arī sirds vadīšanas sistēmas bojājums, kas izpaužas ar progresējošu atrioventrikulāru bloku (Lazarte ett al., 2022). Turklāt *LMNA* gēns ir saistīts arī ar aritmogēnas kardiomiopātijas attīstību (Arbelo et al., 2023). *RBM20* gēns kodē RNS saistošo proteīnu, kurš piedalās pre-mRNS splaisingā (Gregorich et al., 2024). *RBM20* asociēta KMP parasti pirmo reizi manifestējas ceturtajā vai piektajā dzīves dekādē un izpaužas ar strauji progresējošu sirds

mazspējas ainu, kā arī ritma traucējumiem. Kā pirmā manifestācija ir iespējama pēkšņa kardiālā nāve (Koelemen et al., 2021; Garmany et al., 2025). *BAG3* dilatācijas KMP arī ir raksturīga progresējoša sirds mazspēja, kā arī izteikta miokarda fibrozes attīstība un kreisā kambara hipertrabekulācija (Patel et al., 2024). Mūsu kohortā iekļautajam pacientam ar *BAG3* TP variantu ir konstatēta palielināta T1 vērtība kambaru starpsienas segmentos, savukārt sirds dobumi nav palielināti. T1 vērtība var norādīt uz akūtām pārmaiņām (tūsku un iekaisumu) vai paplašinātu ekstracelulāro tilpumu (intersticiāla fibroze vai infiltrācija) (Puntmann et al., 2016). Šāda MR atrade potenciāli varētu būt sākotnējas kardiomiopātijas morfoloģiska izpausme, kas attīstās pirms KMP fenotipa. Līdz ar to jāakcentē, ka sirds MR veikšanai ir nozīmīga loma monogēnas ĀF pacientu aprūpē un tā ir pārāka par standarta transtorakālo ehokardiogrāfiju.

*LMNA* un *RBM20* gēnu P/TP varianti ir asociēti ar ļoti augstu pēkšņas kardiālās nāves risku. Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem variantiem šajos gēnos un papildus klīniskiem riska faktoriem (KKIF < 45%, vīriešu dzimums, atrioventrikulāra blokāde, ne-missense variants *LMNA* gēnā, nenoturīga kambaru tahikardija) ir apsverama agrīna kardiovertera-defibrilatora implantācija primārai profilaksei neatkarīgi no tradicionāliem riska faktoriem (KKIF < 35%, vēlīna gadolīnija krāšanās, sinkope) (Arbelo et al., 2023). Šāda pētījuma atrade sniedz būtisku informāciju, kas maina pacienta klīnisko aprūpi. Mūsu kohortā iekļautiem pacientiem ar *LMNA* un *RBM20* TP variantiem pētījumā veikšanas brīdī nebija indikāciju agrīnai kardiovertera-defibrilatora implantācijai, taču tiek veikta bieža monitorēšana (EKG, ehokardiogrāfija, Holtera monitorēšana) un kardiologa uzraudzība.

Gan Latvijas, gan *UK Biobank* kohortās ir atklāti klīniski nozīmīgi varianti ar iedzimtām sirdskaitēm saistītos gēnos (*NKX2-5* un *GATA5*). *NKX2-5* ir viens no galvenajiem sirds embrioģenēzi regulējošiem proteīniem, un tā patogēnie varianti ir asociēti ar plašu iedzimtu sirdskaišu spektru, tostarp priekškambaru starpsienas defektiem un Fallo tetrādi (Chung et al., 2016). Interesanti, ka mūsu kohortas pacientam ar *NKX2-5* TP variantu ir strukturāli normāla sirds un nav datu par iedzimtu sirdskaiti. Šis novērojums varētu liecināt par gēna nepilno penetranci, ko apstiprina arī literatūras dati (McElhinney et al., 2003). Ir publicēti dati, kas apliecina NKX2-5 gēna variantu saistību ar ĀF pacientiem ar strukturāli normālu sirdi (Xie et al., 2013). *GATA5* gēns kodē transkripcijas faktoru, kurš piedalās vairāku orgānu embrioģenēzē un klīniski ir saistīts ar multiplām iedzimtām sirdskaitēm (divviru aortālais vārstulis, priekškambaru un kambaru starpsienas defekti, pulmonālā stenoze, persistējošs Botallo vads un citām) (Bonachea et al., 2014; Zodanu et al., 2025). *GATA5* varianti iepriekš ir aprakstīti asociācijā ar ĀF (Gu et al., 2012). Šie novērojumi apstiprina sirds strukturālo olbaltummvielu kodējošo gēnu nozīmi ĀF patoģenēzē.

Reto variantu prevalence gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem izteikti variē starp dažādiem pētījumiem un ir no 1% līdz 24%. Šādu variabilitāti vismaz daļēji varētu skaidrot ar dažādiem iekļaušanas kritērijiem – atšķirīgu ĀF sākuma vecumu (Gustava Alberga (*Gustav Ahlber)* un kolēģu pētījumā līdz 40 gadiem, pārējos līdz 60 gadu vecumam) un dažādu izslēgto riska faktoru profilu ĀF pacientiem (Hoorntje et al., 2018; Chalazan et al., 2023; Ahlberg et al., 2018; Vad et al., 2020; Choi et al., 2018; Goodyer et al., 2019). Arī mūsu pētījumā P un TP variantu biežums ir statistiski ticami atšķirīgs starp Latvijas un *UK Biobank* kohortām. Jādomā, ka atšķirību starp abām pētījumā iekļautajām populācijām galvenokārt nosaka Latvijas *TTN*tv ciltstēva varianti. Taču nevar izslēgt arī citus potenciālus faktorus. Latvijas populācija ir atlasīta no terciāras aprūpes kardioloģiska centra, kurā, iespējams, koncentrējas liela daļa retu, smagu un neskaidru pacientu gadījumu. Tādējādi var veidoties nosūtīšanas kļūda (angļu val. *referral bias*) (Salive, 1994). *UK Biobank* populāciju savukārt veido relatīvi veseli indivīdi, jo cilvēki ar smagākiem veselības traucējumiem retāk piedalās populācijas pētījumos un reģistros. Šis fenomens ir zināms kā veselo dalībnieku kļūda (angļu val. *healthy participant bias*) (Shrank et al., 2011).

Sākotnēji literatūrā ĀF gados jauniem pacientiem bez riska faktoriem tika saukta par jaunu kanalopātiju. Šo apgalvojumu pamatoja arī agrīnie ģenētiskie pētījumi. Pirmo reizi tika publicēts ģimenes ĀF gadījums, kur pacientiem tika atklāts *KCNQ1* gēna variants (Chen et al., 2003). Savukārt, pēdējo gadu publikācijās tiek uzsvērta citoskeleta, jeb strukturālos (sarkomēru, desmosomu un citus) proteīnus kodējošo gēnu nozīme agrīnā ĀF attīstībā (van Wijk et al., 2022). Sarkomēru un desmosomu proteīnu kodējošie gēni ir galvenokārt saistīti ar KMP attīstību (Towbin et al., 1998; Hasenfuss et al., 2015; Lehman et al., 2022). Uzsverot sarkomēru gēnu nozīmi KMP attīstībā, hipertrofiska KMP, kas attīstās patogēnu variantu dēļ kādā no sarkomēru proteīnus kodējošiem gēniem, tiek dēvēta par sarkomēru hipertrofisko KMP (MacIver et al., 2016). Turklāt sirds strukturālo proteīnu kodējošie gēni, kā arī gēni, kuri kodē celulāras signālmolekulas un transkripcijas faktorus, ir saistīti ar iedzimto sirdskaišu attīstību (Williams et al., 2019). Mūsu pētījumā papildus *TTN* gēnam tika atklāti klīniski nozīmīgie varianti citos sirds strukturālos proteīnus kodējošos gēnos: Latvijas kohortā *LMNA*, *RBM20*, *BAG3* un *NKX2-5*; *UK Biobank* kohortā – *TNNT2*, *GATA5*, *TNNI3*, *ACTN2*, *PKP2*, *MYH7*, *MYBPC3*. Visi šie gēni ir asociēti ar strukturālu sirds bojājumu – *GATA5* un *NKX2-5* varianti ir saistīti ar multiplām iedzimtām sirdskaitēm, bet pārējie ar kardiomiopātijām (hipertrofiska KMP – *TNNT2*, *TNNI3*, *ACTN2*, *MYH7*, *MYBPC3*; dilatācijas KMP – *LMNA*, *RBM20*, *BAG3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *ACTN2*; aritmogēna KMP – *LMNA*, *PKP2*; nekompakta KMP – *TNNT2*; restriktīva KMP – *TNNI3*) (Morales et al., 2020; Hespe et al., 2024; James et al., 2021; Brodehl et al., 2022; Simmons et al., 2017). Latvijas kohortā galvenokārt ir ar dilatācijas KMP asociētie

gēni, un arī sirds MR izmeklējumā prevalējošās izmaiņas ir sirds kambaru dilatācija. Turpretim *UK Biobank* kohortas rezultātos ir vērojama izkliede un ir atrasti gēni, kuri asociējas arī ar citiem KMP fenotipiem. Pētījuma veikšanas laikā nebija pieejami *UK Biobank* datubāzes dalībnieku sirds MR izmeklējuma dati, taču tie varētu sniegt papildus nozīmīgu informāciju un uzlabot gados jaunu ĀF pacientu riska un prognozes stratifikāciju.

Supraventrikulāras aritmijas nereti attīstās KMP pacientiem, kā slimības gaitas komplikācija. ĀF ir biežākā aritmija pacientiem ar KMP un ir sastopama 30% pacientu ar pārmantotām KMP, bet progresējot sirds mazspējai, – līdz pat 50% (Yeung et al., 2019). Hipertrofiskas KMP pacientiem ĀF ir sastopama līdz pat 22% gadījumu (Guttmann et al., 2014). Zināms, ka ĀF pasliktina slimības gaitu pacientiem ar KMP. *Buckley* ar līdzautoriem pierādīja, ka KMP pacientiem ar pavadošu ĀF ir augstāks hospitalizācijas, sirds mazspējas un cerebrāla infarkta risks. Pacientiem ar hipertrofisko un dilatācijas kardiomiopātiju ĀF palielina visu cēloņu mirstību (Buckley et al., 2021). Citā pētījumā tika pierādīts, ka, ja pacientam ar dilatācijas KMP un sākotnējo sinusa ritmu attīstās ĀF, nozīmīgi pieaug mirstība, kā arī palielinās terminālas HSM attīstības un sirds transplantācijas risks (Aleksova et al., 2010). Arī pacientiem ar aritmogēno kardiomiopātiju ĀF ir visbiežāk sastopamā supraventrikulārā aritmija. Interesanti, ka pacientiem ar jau esošu aritmogēno kardiomiopātiju, ĀF attīstās jaunākā vecumā nekā pacientiem, kuriem nav KMP (Baturova et al., 2020).

Pētījumam ir vairāki ierobežojošie faktori. Pirmkārt, relatīvi neliela Latvijas kohortas pacientu izlase. Īpaši ņemot vērā apsekošanas rezultātus (piedalījās 37% pētījumā iekļauto indivīdu), jādomā, ka pacientu skaits varētu ietekmēt rezultātus. Tāpat, izvērtējot PRS, tika izmantota kontroles populācija, kura pēc vairākiem riska faktoriem statistiski ticami atšķīrās no ĀF grupas. Otrkārt, ĀF recidīvu skaits būtu jānovērtē atkārtoti dažādos laika posmos. Turklāt, izmantojot ilgstošu sirds ritma monitorēšanu (piemēram, 96 stundu Holtera monitorēšanu vai cilpas rakstītāja implantāciju), iespējams, tiktu atklāti vairāki ĀF recidīva gadījumi pēc sekmīgas sinusa ritma atjaunošanas. Treškārt, gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem sirds MR tika veikta dažādos laika posmos un netika izveidots pacientu apsekošanas algoritms. Papildus būtu veicama sirds MR arī pacientiem, kuriem netika atklāta ĀF ģenētiskā etioloģija, kā arī izmeklējuma izvērtēšanas protokols būtu jāpapildina ar priekškambaru morfoloģisko izmeklēšanu.

Kā pētījuma stiprās puses ir jāmin rūpīgi un detalizēti atlasītā gados jauno ĀF pacientu bez riska faktoriem grupa, kas palīdz maksimāli izslēgt riska faktoru mijiedarbību un ietekmi uz slimības attīstību. Tāpat jāatzīmē, ka pētījumā tika izmantots speciāli izveidots plašs kardioģenētisks panelis, kas ietver ar aritmijām, KMP un iedzimtām sirdskaitēm asociētus gēnus. Izveidoto paneli turpmāk ir iespējams izmantot gan pētniecībā, gan diagnostikā

klīniskajā medicīnā. Detalizēta sirds struktūru, funkciju un morfoloģijas izvērtēšana, veicot sirds MR, arī ir šī pētījuma pievienotā vērtība.

Šobrīd rutīnas ģenētiskā izmeklēšana pacientiem ar ĀF netiek rekomendēta (Wilde et al., 2022). Bet, ņemot vērā strauji pieaugušo publikāciju skaitu un eksperimentos iegūto informāciju, jādomā, ka ģenētiskiem izmeklējumiem ĀF pacientiem ir potenciāls pielietojums klīniskajā aprūpē. PRS pielietošana varētu kļūt par svarīgu rīku ārstēšanas taktikas izvēlē. Paredzot, kuriem pacientiem ritma kontroles stratēģija būs neefektīva, ir iespējams samazināt noslogojumu medicīnas sistēmā (atkārtotas EKV vai kateterablācijas), kā arī reducēt potenciālas ar ārstēšanu saistītas komplikācijas pacientam (piemēram, asiņošanu vai infekciju pēc invazīvas kateterablācijas procedūras vai ādas apdegumu pēc EKV). Mūsu pētījums sniedz nozīmīgu ieguldījumu un praktisku pielietojumu klīniskajā medicīnā. Gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem būtu apsverama ģenētiska izmeklēšana – ar kardiomiopātijām, iedzimtām sirdskaitēm un aritmijām asociēto gēnu paneļa sekvencēšana. Turklāt šai pacientu grupai būtu rekomendējama padziļināta sirds funkcijas un struktūras izmeklēšana (sirds MR veikšana). Tāpat regulāra šo pacientu apsekošana varētu palīdzēt atklāt KMP un HSM attīstību agrīni un laicīgi uzsākt ārstēšanu, kas būtiski uzlabotu pacientu ilgtermiņa prognozi. Ņemot vērā augsto monogēnas ĀF prevalenci gados jauno pacientu populācijā Latvijas kohortā, būtu rekomendējams klīniskais skrīnings ģimenēs, kurās ir apstiprināts agrīnas ĀF gadījums. Tas varētu ietvert EKG un Holtera monitorēšanu, lai diagnosticētu sirds ritma traucējumus, kā arī EhoKG, lai izvērtētu strukturālo un/vai funkcionālo bojājumu. Papildus, ja pacientam ir atklāta monogēna ĀF forma, būtu rekomendējama ģenētiskā segregācijas analīze ģimenē.

# Secinājumi

1. *PITX2* gēna varianta rs2200733 riska alēle ir statistiski ticami saistīta ar ĀF attīstības risku. Poligēna riska skala (PRS) > 7 nav statistiski ticami saistīta ar ĀF attīstības risku.
2. *SOX5* gēna varianta rs11047543 riska alēle ir statistiski ticami saistīta ar zemāku ĀF recidīva risku sešu mēnešu laikā pēc EKV, uzrādot protektīvu efektu. Savukārt PRS > 7 ir statistiski ticami asociēta ar ĀF recidīva risku sešus mēnešus pēc EKV.
3. Divdesmit četriem procentiem gados jauno ĀF pacientu bez riska faktoriem no Latvijas kohortas un astoņiem procentiem no *UK Biobank kohortas* ir molekulāri apstiprināts ĀF iemesls un pierādīta slimības monogēna forma. Visi identificētie retie ģenētiskie varianti lokalizējas ar kardiomiopātijām un iedzimtām sirdskaitēm asociētajos gēnos. Latvijas kohortas gados jauno ĀF pacientu grupā tika atklāti divi ciltstēva varianti *TTN* gēnā.
4. Septiņiem (54%) pacientiem ar monogēnu ĀF tika novērotas sirds strukturālas, funkcionālas un morfoloģiskas pārmaiņas sirds MR izmeklējumā, kas attīstījās laika gaitā.

# Priekšlikumi

1. Šobrīd nav pārliecinošu datu, kas pierādītu biežu ģenētisko variantu izmantošanas lietderību ĀF diagnostikā un pacientu ikdienas aprūpē. Turpmāk būtu nepieciešams novērtēt kāda ir atsevišķu retu variantu un PRS ietekme uz ĀF ārstēšanas efektivitāti (ritma kontroles mērķtiecība, kateterablācijas efektivitāte). Tādējādi pacientiem ar ģenētiski paredzētu zemu sinusa ritma noturēšanas iespējamību potenciāli varētu izvairīties no dārgām procedūrām un manipulācijām, kas var radīt nevēlamas sekas pacienta veselībai (piemēram, komplikācijas, kas saistītas ar kateterablāciju vai narkozi).
2. Molekulārģenētiska izmeklēšana (ar sirds slimībām asociēta gēnu paneļa sekvencēšana) būtu apsverama gados jauniem ĀF pacientiem ikdienas klīniskajā praksē, lai savlaicīgi identificētu pacientus ar kardiomiopātiju attīstības risku un pielāgotu to aprūpi. Īpaši atzīmējama ir rūpīga un cieša pacientu monitorēšana gadījumos, ja ir atklāti klīniski nozīmīgi varianti gēnos, kuriem ir ļoti augsts pēkšņas kardiālās nāves risks (piemēram, *LMNA* un *RBM20*).
3. Ņemot vērā to, ka gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem laika gaitā attīstās strukturālas un morfoloģiskas pārmaiņas miokardā, jādomā, ka ĀF, ticamāk, ir agrīna kardiomiopātijas attīstības pazīme, nevis elektriska sirds slimība. Līdz ar to šajā pacientu grupā būtu nepieciešams veikt sirds MR rutīnā, kā arī dinamikā atkārtoti vērtēt sirds funkcionālos, strukturālos un morfoloģiskos parametrus, lai pēc iespējas agrīnāk noteikt kardiomiopātijas vai hroniskas sirds mazspējas attīstību.
4. Gados jauno ĀF pacientu bez riska faktoriem ģimenēs būtu veicāma ģenētiskā segregācijas analīze. Pirmās pakāpes radiniekiem ir rekomendējams klīnisks skrīnings, kas ietver EKG un Holtera monitorēšanu, lai novērtētu sirds ritma traucējumus, un EhoKG sirds struktūras un funkcijas novērtēšanai. Ja asimptomātiskam radiniekam ir atklāts variants ar augstu pēkšņas kardiālās nāves risku asociētā gēnā (piemēram, *LMNA*), papildus būtu veicama arī sirds MR, lai novērtētu subklīniskas morfoloģiskas izmaiņas miokardā. Šāda pieeja ļaus agrīni atklāt pārmantojamas slimības ģimenē un potenciāli samazināt nevēlamus kardiovaskulārus iznākumus.
5. Tā kā ĀF pētījumos plaši variē patogēno un ticami patogēno reto variantu prevalence, būtu nepieciešams izveidot starptautisku reģistru gados jauniem ĀF pacientiem bez riska faktoriem. Jābūt vienotiem iekļaušanas kritērijiem un strikti definētiem riska faktoriem, kuri pacientam būtu jāizslēdz. Šādi dati ļautu nozīmīgi palielināt statistisko jaudu un salīdzināt slimības prevalneci un raksturojumu dažādās populācijās, tostarp novērtēt Latvijas ciltstēva variantu biežumu un klīnisko nozīmi plašākā Baltijas un Ziemeļeiropas valstu kontekstā.

# Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

## Publikācijas:

1. **Rudaka, I.**, Vilne, B., Isakova, J., Kalejs, O., Gailite, L., Rots, D. 2023. Genetic Basis of Early Onset Atrial Fibrillation in Patients without Risk Factors. *J Cardiovasc Dev Dis*. 28.02.2023. 10(3):104. doi: 10.3390/jcdd10030104.
2. Vogel, S., **Rudaka, I.**, Rots, D., Isakova, J., Kalējs, O., Vīksne, K., Gailīte, L. 2021. A Higher Polygenic Risk Score Is Associated with a Higher Recurrence Rate of Atrial Fibrillation in Direct Current Cardioversion-Treated Patients. *Medicina (Kaunas)*. 18.11.2021. 18;57(11):1263. doi: 10.3390/medicina57111263.
3. **Rudaka, I.**, Rots, D., Uzars, A., Kalejs, O., Gailīte, L. 2020. Association Between 4q25 Variants, Risk of Atrial Fibrillation and Echocardiographic Parameters. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. *Natural, Exact, and Applied Sciences*., vol. 74, no. 1, Sciendo, 2020, 1–6. https://doi.org/10.2478/prolas-2020-0001.

## Ziņojumi un tēzes:

1. **Grike, I.** New Horizons in the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. RSU Conference "Knowledge For Use in Practice". 26–28.03.2025.
2. **Grike, I.** The Role of Genetic Variants Pathogenesis and Clinical Outcomes of Atrial Fibrillation. RSU Conference "Knowledge For Use in Practice". 26–28.03.2025.
3. **Grike, I.,** Vilne, B., Kalejs, O., Rots, D., Trusinskis, K., Gailte, L. Whole exome sequencing in young atrial fibrillation patients. European Society of Cardiology Cardio Genomics Conference. 6.–7.12.2024.
4. **Rudaka, I.,** Vilne, B., Kalejs, O., Rots, D., Trusinskis, K., Gailite, L. 2024. Whole exome sequencing in young atrial fibrillation patients. European Heart Rhythm Association Congress 2024, 7.–9.04.2024.
5. **Rudaka, I.,** Vilne, B., Isakova, J., Gailite, L., Kalejs, O., Rots, D. Is early onset atrial fibrillatioa first manifistation in dilated cardiomyopathy? Evidence from whole exome sequencing. Annual Meeting of ESC Working goup on Myocardial and Pericardial Diseases. 7.–8.10.2022.
6. **Rudaka, I.,** Rots, D., Isakova, J., Gailite, L., Kalejs, O. Titin Loss-of-function variants and lone atrial fibrillation: not-a-lone anymore? Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society, 5.–7.04.2020, 25.
7. **Rudaka, I.,** Rots, D., Kalejs, O., Gailite, L. Next generation sequencing in lone atrial fibrillation patients. European Heart Rhythm Association Congress 2020, 29.–31.03.2020.
8. **Rudaka, I.,** Rots, D., Kalejs, O., Gailite, L. Prevalence of OBSCN truncating variants in lone atrial fibrillation. American College of Cardiology Congress 2020, 28.–30.03.2020, 451.
9. **Rudaka, I.,** Vasiljevs, A., Rots, D., Kalejs, O., Gailite, L. Interaction of genetic variants and atrial fibrillation risk factors. 16th International Dead Sea Symposium, 24.–26.02.2020, 23.
10. **Rudaka, I.,** Rots, D., Uzars, A., Kalējs, O., Gailite, L. Association between 4q25 variant rs6838973 and atrial fibrillation in the Latvian population. RSU Conference "Knowledge For Use in Practice". 1.–3.04.2019
11. **Rudaka, I.,** Rots, D., Uzars, A., Kalējs, O., Gailite, L. Rare variants in OBSN gene in lone atrial fibrillation and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society. 16.–18.06.2019
12. **Rudaka, I.,** Rots, D., Uzars, A., Kalējs, O., Gailite, L. Occurrence of cardiomyopathy-related genetic variants in lone atrial fibrillation patients: a case series. Annual Meeting of ESC Working goup on Myocardial and Pericardial Diseases. 03.–05.10.2019

13. **Rudaka, I.,** Rots, D., Uzars, A., Kalējs, O., Audže, I., Gailite, L. PITX2 gēna variāciju asociācija ar kreisā priekškambara tilpuma indeksu pacientiem ar mirdzaritmiju. RSU Zinātniska konference 22.–23.03.2018.
14. **Rudaka, I.,** Rots, D., Uzars, A., Kalējs, O., Gailite, L. ENPEP rs10004516 variation is associated with atrial fibrillation risk. Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society. J Interv Cardiac Electrophysiol, 2018; 51(S1): S88-S89
15. **Rudaka, I.,** Rots, D., Uzars, A., Kalējs, O., Gailite, L. Association of 4q25 variants and echocardiographic parameters in patients with atrial fibrillation. VII Baltic Genetics Congress. 24.–27.10.2018

# Literatūras saraksts


1. Aarnink, E., Zabern, M., Boersma, L., & Glikson, M. (2023). Mechanisms and Prediction of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation Patients. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(20), Article 20. https://doi.org/10.3390/jcm12206491
2. Abed, H. S., Wittert, G. A., Leong, D. P., Shirazi, M. G., Bahrami, B., Middeldorp, M. E., Lorimer, M. F., Lau, D. H., Antic, N. A., Brooks, A. G., Abhayaratna, W. P., Kalman, J. M., & Sanders, P. (2013). Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA*, *310*(19), 2050–2060. https://doi.org/10.1001/jama.2013.280521
3. Ackerman, M. J., Priori, S. G., Willems, S., Berul, C., Brugada, R., Calkins, H., Camm, A. J., Ellinor, P. T., Gollob, M., Hamilton, R., Hershberger, R. E., Judge, D. P., Marec, H. L., McKenna, W. J., Schulze-Bahr, E., Semsarian, C., Towbin, J. A., Watkins, H., Wilde, A., … Zipes, D. P. (2011). HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*, *8*(8), 1308–1339. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.020
4. Ahlberg, G., Refsgaard, L., Lundegaard, P. R., Andreasen, L., Ranthe, M. F., Linscheid, N., Nielsen, J. B., Melbye, M., Haunsø, S., Sajadieh, A., Camp, L., Olesen, S.-P., Rasmussen, S., Lundby, A., Ellinor, P. T., Holst, A. G., Svendsen, J. H., & Olesen, M. S. (2018). Rare truncating variants in the sarcomeric protein titin associate with familial and early-onset atrial fibrillation. *Nature Communications*, *9*. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06618-y
5. Akai, J., Makita, N., Sakurada, H., Shirai, N., Ueda, K., Kitabatake, A., Nakazawa, K., Kimura, A., & Hiraoka, M. (2000). A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. *FEBS Letters*, *479*(1–2), 29–34. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01875-5
6. Aleksova, A., Merlo, M., Zecchin, M., Sabbadini, G., Barbati, G., Vitrella, G., Di Lenarda, A., & Sinagra, G. (2010). Impact of Atrial Fibrillation on Outcome of Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Clinical Medicine & Research*, *8*(3–4), 142–149. https://doi.org/10.3121/cmr.2010.908
7. Alkis, T., Luo, X., Wall, K., Brody, J., Bartz, T., Chang, P. P., Norby, F. L., Hoogeveen, R. C., Morrison, A. C., Ballantyne, C. M., Coresh, J., Boerwinkle, E., Psaty, B. M., Shah, A. M., & Yu, B. (2024). A polygenic risk score of atrial fibrillation improves prediction of lifetime risk for heart failure. *ESC Heart Failure*. https://doi.org/10.1002/ehf2.14665
8. Allessie, M., Ausma, J., & Schotten, U. (2002). Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, *54*(2), 230–246. https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00258-4
9. Alonso, A., Krijthe, B. P., Aspelund, T., Stepas, K. A., Pencina, M. J., Moser, C. B., Sinner, M. F., Sotoodehnia, N., Fontes, J. D., Janssens, A. C. J. W., Kronmal, R. A., Magnani, J. W., Witteman, J. C., Chamberlain, A. M., Lubitz, S. A., Schnabel, R. B., Agarwal, S. K., McManus, D. D., Ellinor, P. T., … Benjamin, E. J. (2013a). Simple Risk Model Predicts Incidence of Atrial Fibrillation in a Racially and Geographically Diverse Population: The CHARGE-AF Consortium. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, *2*(2), e000102. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102
10. Andersen, J. H., Andreasen, L., & Olesen, M. S. (2021). Atrial fibrillation – A complex polygenetic disease. *European Journal of Human Genetics*, *29*(7), 1051–1060. https://doi.org/10.1038/s41431-020-00784-8
11. Andrade, J. G., Roy, D., Wyse, D. G., Tardif, J.-C., Talajic, M., Leduc, H., Tourigny, J.-C., Shohoudi, A., Dubuc, M., Rivard, L., Guerra, P. G., Thibault, B., Dyrda, K., Macle, L., & Khairy, P. (2016). Heart rate and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: A combined AFFIRM and AF-CHF substudy. *Heart Rhythm*, *13*(1), 54–61. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.028

12. Anter, E., Jessup, M., & Callans, D. J. (2009). Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*, *119*(18), 2516–2525. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306

13. Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., Bezzina, C. R., Biagini, E., Blom, N. A., de Boer, R. A., De Winter, T., Elliott, P. M., Flather, M., Garcia-Pavia, P., Haugaa, K. H., Ingles, J., Jurcut, R. O., Klaassen, S., Limongelli, G., … ESC Scientific Document Group. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, *44*(37), 3503–3626. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194

14. *Assessment of the added value of the EU strategy to support Member States in reducing alcohol-related harm – Public Health*. (b.g.). Iegūts 2026. gada 3. martā, no https://health.ec.europa.eu/publications/assessment-added-value-eu-strategy-support-member-states-reducing-alcohol-related-harm-0_en

15. Aune, D., Sen, A., Schlesinger, S., Norat, T., Janszky, I., Romundstad, P., Tonstad, S., Riboli, E., & Vatten, L. J. (2017). Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*, *32*(3), 181–192. https://doi.org/10.1007/s10654-017-0232-4

16. Ballerini, A., Girolami, F., Gozzini, A., Passantino, S., Zampieri, M., Marchi, A., Tomberli, A., Calabri, G. B., Spaziani, G., Porcedda, G., Bennati, E., Favilli, S., & Olivotto, I. (2025). Yield of Genetic Testing in Pediatric Cardiomyopathies: Implications for Novel Therapeutic Options. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *13*(7), e70119. https://doi.org/10.1002/mgg3.70119

17. Barnett, S. D., & Ad, N. (2006). Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: A meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *131*(5), 1029–1035. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.10.020

18. Baturova, M. A., Haugaa, K. H., Jensen, H. K., Svensson, A., Gilljam, T., Bundgaard, H., Madsen, T., Hansen, J., Chivulescu, M., Christiansen, M. K., Carlson, J., Edvardsen, T., Svendsen, J. H., & Platonov, P. G. (2020). Atrial fibrillation as a clinical characteristic of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Experience from the Nordic ARVC Registry. *International Journal of Cardiology*, *298*, 39–43. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.086

19. Beavers, D. L., Wang, W., Ather, S., Voigt, N., Garbino, A., Dixit, S. S., Landstrom, A. P., Li, N., Wang, Q., Olivotto, I., Dobrev, D., Ackerman, M. J., & Wehrens, X. H. T. (2013). Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(21), 2010–2019. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.052

20. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., … American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *139*(10), e56–e528. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659

21. Benjamin, E. J., Rice, K. M., Arking, D. E., Pfeufer, A., van Noord, C., Smith, A. V., Schnabel, R. B., Bis, J. C., Boerwinkle, E., Sinner, M. F., Dehghan, A., Lubitz, S. A., D'Agostino, R. B., Lumley, T., Ehret, G. B., Heeringa, J., Aspelund, T., Newton-Cheh, C., Larson, M. G., … Witteman, J. C. (2009). Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nature genetics*, *41*(8), 879–881. https://doi.org/10.1038/ng.416

22. Benjamin Shoemaker, M., Muhammad, R., Parvez, B., White, B. W., Streur, M., Song, Y., Stubblefield, T., Kucera, G., Blair, M., Rytlewski, J., Parvathaneni, S., Nagarakanti, R., Saavedra, P., Ellis, C. R., Patrick Whalen, S., Roden, D. M., & Darbar R, D. (2013). Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*, *10*(3), 394–400. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.11.012

23. Benson, D. W., Wang, D. W., Dyment, M., Knilans, T. K., Fish, F. A., Strieper, M. J., Rhodes, T. H., & George, A. L. (2003). Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *The Journal of Clinical Investigation*, *112*(7), 1019–1028. https://doi.org/10.1172/JCI18062

24. Bhanushali, A., Nair, A., Jagdale, G., Suvarna, T., & Das, B. R. (2017). Association of Genetic Variants at the 4q25 Locus with Atrial Fibrillation in Indian Population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *31*(1), e22017. https://doi.org/10.1002/jcla.22017

25. Bhatia, H. S., & Wilkinson, M. J. (2022). Lipoprotein(a): Evidence for Role as a Causal Risk Factor in Cardiovascular Disease and Emerging Therapies. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(20), 6040. https://doi.org/10.3390/jcm11206040

26. Bhuta, S., Cao, C., Pieper, J. A., Tong, M. S., Varghese, J., Han, Y., Harfi, T. T., Simonetti, O. P., Augostini, R. S., Kalbfleisch, S. J., Savona, S. J., Okabe, T., Afzal, M. R., Hummel, J. D., Daoud, E. G., & Houmsse, M. (2023). Cardiac magnetic resonance imaging for left atrial appendage closure planning. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *46*(7), 745–751. https://doi.org/10.1111/pace.14713

27. Blum, S., Aeschbacher, S., Meyre, P., Zwimpfer, L., Reichlin, T., Beer, J. H., Ammann, P., Auricchio, A., Kobza, R., Erne, P., Moschovitis, G., Di Valentino, M., Shah, D., Schläpfer, J., Henz, S., Meyer-Zürn, C., Roten, L., Schwenkglenks, M., Sticherling, C., … Swiss-AF Investigators. (2019). Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *Journal of the American Heart Association*, *8*(20), e012554. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012554

28. Boczek, N. J., Best, J. M., Tester, D. J., Giudicessi, J. R., Middha, S., Evans, J. M., Kamp, T. J., & Ackerman, M. J. (2013). Exome Sequencing and Systems Biology Converge to Identify Novel Mutations in the L-Type Calcium Channel, CACNA1C, Linked to Autosomal Dominant Long QT Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *6*(3), 279–289. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000138

29. Boersma, L. V. A., Schmidt, B., Betts, T. R., Sievert, H., Tamburino, C., Teiger, E., Pokushalov, E., Kische, S., Schmitz, T., Stein, K. M., Bergmann, M. W., & EWOLUTION investigators. (2016). Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: Peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *European Heart Journal*, *37*(31), 2465–2474. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv730

30. Bohus, G., Arnoth, B., Szakal, I., Toth, P., Orban, G., Komlosi, F., Vamosi, P., Sallo, Z., Perge, P., Geller, L., Merkely, B., Szegedi, N., & Nagy, K. V. (2025). Predictors of atrial fibrillation recurrence after ablation in holter measurements. *EP Europace*, *27*(Supplement_1), euaf085.036. https://doi.org/10.1093/europace/euaf085.036

31. Bonachea, E. M., Chang, S.-W., Zender, G., LaHaye, S., Fitzgerald-Butt, S., McBride, K. L., & Garg, V. (2014). GATA5 Sequence Variants Identified in Individuals with Bicuspid Aortic Valve. *Pediatric research*, *76*(2), 211–216. https://doi.org/10.1038/pr.2014.67

32. Brachmann, J., Sohns, C., Andresen, D., Siebels, J., Sehner, S., Boersma, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Schunkert, H., Bänsch, D., Dagher, L., Zhao, Y., Mahnkopf, C., Wegscheider, K., & Marrouche, N. F. (2021). Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial. *JACC. Clinical Electrophysiology*, *7*(5), 594–603. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.021

33. Bratt, A., Guenther, Z., Hahn, L. D., Kadoch, M., Adams, P. L., Leung, A. N. C., & Guo, H. H. (2019). Left Atrial Volume as a Biomarker of Atrial Fibrillation at Routine Chest CT: Deep Learning Approach. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, *1*(5), e190057. https://doi.org/10.1148/ryct.2019190057

34. Brignole, M., Pentimalli, F., Palmisano, P., Landolina, M., Quartieri, F., Occhetta, E., Calò, L., Mascia, G., Mont, L., Vernooy, K., van Dijk, V., Allaart, C., Fauchier, L., Gasparini, M., Parati, G., Soranna, D., Rienstra, M., Van Gelder, I. C., & APAF-CRT Trial Investigators. (2021). AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: The APAF-CRT mortality trial. *European Heart Journal*, *42*(46), 4731–4739. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569

35. Brignole, M., Pokushalov, E., Pentimalli, F., Palmisano, P., Chieffo, E., Occhetta, E., Quartieri, F., Calò, L., Ungar, A., Mont, L., & APAF-CRT Investigators. (2018). A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *European Heart Journal*, *39*(45), 3999–4008. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555

36. Brodehl, A., & Gerull, B. (2022). Genetic Insights into Primary Restrictive Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(8), 2094. https://doi.org/10.3390/jcm11082094

37. Buckley, B. J. R., Harrison, S. L., Gupta, D., Fazio-Eynullayeva, E., Underhill, P., & Lip, G. Y. H. (2021). Atrial Fibrillation in Patients With Cardiomyopathy: Prevalence and Clinical Outcomes From Real-World Data. *Journal of the American Heart Association*, *10*(23), e021970. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021970

38. Buiatti, A., Kaess, B., Reents, T., Semmler, V., Telishveska, M., Bourier, F., Kornmayer, M., Kottmaier, M., Hessling, G., & Deisenhofer, I. (2016). Catheter Ablation for "Lone" Atrial Fibrillation: Efficacy and Predictors of Recurrence. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *27*(5), 536–541. https://doi.org/10.1111/jce.12936

39. Bunch, T. J. (2020). Atrial Fibrillation and Dementia. *Circulation*, *142*(7), 618–620. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045866

40. Calkins, H., Reynolds, M. R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A., Williams, C. J., & Sledge, I. (2009). Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: Two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, *2*(4), 349–361. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.824789

41. Cannatà, A., Merlo, M., Dal Ferro, M., Barbati, G., Manca, P., Paldino, A., Graw, S., Gigli, M., Stolfo, D., Johnson, R., Roy, D., Tharratt, K., Bromage, D. I., Jirikowic, J., Abbate, A., Goodwin, A., Rao, K., Marawan, A., Carr-White, G., … Sinagra, G. (2022). Association of Titin Variations With Late-Onset Dilated Cardiomyopathy. *JAMA Cardiology*, *7*(4), 371–377. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5890

42. *Cardiology – Comprehensive Genetic Testing*. (b.g.). Blueprint Genetics. Iegūts 2023. gada 25. septembrī, no https://blueprintgenetics.com/cardiology/tests/

43. Carlisle, M. A., Fudim, M., DeVore, A. D., & Piccini, J. P. (2019). Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC: Heart Failure*, *7*(6), 447–456. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005

44. Cerrone, M., Remme, C. A., Tadros, R., Bezzina, C. R., & Delmar, M. (2019). Beyond the One Gene-One Disease Paradigm: Complex Genetics and Pleiotropy in Inheritable Cardiac Disorders. *Circulation*, *140*(7), 595–610. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035954

45. Chalazan, B., Freeth, E., Mohajeri, A., Ramanathan, K., Bennett, M., Walia, J., Halperin, L., Roston, T., Lazarte, J., Hegele, R. A., Lehman, A., & Laksman, Z. (2023). Genetic testing in monogenic early-onset atrial fibrillation. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, *31*(7), 769–775. https://doi.org/10.1038/s41431-023-01383-z

46. Chalazan, B., Mol, D., Darbar, F. A., Ornelas-Loredo, A., Al-Azzam, B., Chen, Y., Tofovic, D., Sridhar, A., Alzahrani, Z., Ellinor, P., & Darbar, D. (2021). Association of Rare Genetic Variants and Early-Onset Atrial Fibrillation in Ethnic Minority Individuals. *JAMA Cardiology*, *6*(7), 811–819. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0994

47. Chalazan, B., Mol, D., Sridhar, A., Alzahrani, Z., Darbar, S. D., Ornelas-Loredo, A., Farooqui, A., Argos, M., Daviglus, M. L., Konda, S., Rehman, J., & Darbar, D. (2018). Genetic modulation of atrial fibrillation risk in a Hispanic/Latino cohort. *PloS One*, *13*(4), e0194480. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194480

48. Chalmer, M. A., Esserlind, A.-L., Olesen, J., & Hansen, T. F. (2018). Polygenic risk score: Use in migraine research. *The Journal of Headache and Pain*, *19*(1), 29. https://doi.org/10.1186/s10194-018-0856-0

49. Charitakis, E., Dragioti, E., Stratinaki, M., Korela, D., Tzeis, S., Almroth, H., Liuba, I., Jönsson, A. H., Charalambous, G., Karlsson, L. O., & Tsartsalis, D. (2023). Predictors of recurrence after catheter ablation and electrical cardioversion of atrial fibrillation: An umbrella review of meta-analyses. *EP Europace*, *25*(1), 40–48. https://doi.org/10.1093/europace/euac143

50. Chen, F., Yang, Y., Zhang, R., Zhang, S., Dong, Y., Yin, X., Chang, D., Yang, Z., Wang, K., Gao, L., & Xia, Y. (2016). Polymorphism rs2200733 at chromosome 4q25 is associated with atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation in the Chinese Han population. *American Journal of Translational Research*, *8*(2), 688–697.

51. Chen, Y.-H., Xu, S.-J., Bendahhou, S., Wang, X.-L., Wang, Y., Xu, W.-Y., Jin, H.-W., Sun, H., Su, X.-Y., Zhuang, Q.-N., Yang, Y.-Q., Li, Y.-B., Liu, Y., Xu, H.-J., Li, X.-F., Ma, N., Mou, C.-P., Chen, Z., Barhanin, J., & Huang, W. (2003). KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science (New York, N.Y.)*, *299*(5604), 251–254. https://doi.org/10.1126/science.1077771

52. Chen, L. Y., Ribeiro, A. L. P., Platonov, P. G., Cygankiewicz, I., Soliman, E. Z., Gorenek, B., Ikeda, T., Vassilikos, V. P., Steinberg, J. S., Varma, N., Bayés-de-Luna, A., & Baranchuk, A. (2022). P Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research – A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, *15*(4), e010435. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010435

53. Chen, S., Wang, C., Wang, X., Xu, C., Wu, M., Wang, P., Tu, X., & Wang, Q. K. (2015). Significant Association Between CAV1 Variant rs3807989 on 7p31 and Atrial Fibrillation in a Chinese Han Population. *Journal of the American Heart Association*, *4*(5), e001980. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001980

54. Cheng, D. C. H., Ad, N., Martin, J., Berglin, E. E., Chang, B.-C., Doukas, G., Gammie, J. S., Nitta, T., Wolf, R. K., & Puskas, J. D. (2010). Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *Innovations (Philadelphia, Pa.)*, *5*(2), 84–96. https://doi.org/10.1097/IMI.0b013e3181d9199b

55. Cho, J. H., Choi, E.-K., Moon, I.-K., Jung, J.-H., Han, K.-D., Choi, Y.-J., Park, J., Lee, E., Lee, S.-R., Cha, M.-J., Lim, W.-H., & Oh, S. (2020). Chromosomal abnormalities and atrial fibrillation and ischemic stroke incidence: A nationwide population-based study. *Scientific Reports*, *10*, 15872. https://doi.org/10.1038/s41598-020-72678-0

56. Choe, W.-S., Kang, J. H., Choi, E.-K., Shin, S. Y., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Oh, S., & Lim, H. E. (2019). A Genetic Risk Score for Atrial Fibrillation Predicts the Response to Catheter Ablation. *Korean Circulation Journal*, *49*(4), 338–349. https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0161

57. Choi, H.-I., Lee, S. E., Kim, M.-S., Lee, H.-Y., Cho, H.-J., Choi, J. O., Jeon, E.-S., Hwang, K.-K., Chae, S. C., Baek, S. H., Kang, S.-M., Choi, D.-J., Yoo, B.-S., Kim, K. H., Cho, M.-C., Oh, B.-H., & Kim, J.-J. (2022). Prognostic Impact and Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Life*, *12*(4), 579. https://doi.org/10.3390/life12040579

58. Choi, S. H., Jurgens, S. J., Weng, L.-C., Pirruccello, J. P., Roselli, C., Chaffin, M., Lee, C. J.-Y., Hall, A. W., Khera, A. V., Lunetta, K. L., Lubitz, S. A., & Ellinor, P. T. (2020). Monogenic and Polygenic Contributions to Atrial Fibrillation Risk: Results From a National Biobank. *Circulation Research*, *126*(2), 200–209. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315686

59. Choi, S. H., Jurgens, S. J., Xiao, L., Hill, M. C., Haggerty, C. M., Sveinbjörnsson, G., Morrill, V. N., Marston, N. A., Weng, L.-C., Pirruccello, J. P., Arnar, D. O., Gudbjartsson, D. F., Mantineo, H., von Falkenhausen, A. S., Natale, A., Tveit, A., Geelhoed, B., Roselli, C., Van Wagoner, D. R., … Ellinor, P. T. (2025). Sequencing in over 50,000 cases identifies coding and structural variation underlying atrial fibrillation risk. *Nature Genetics*, *57*(3), 548–562. https://doi.org/10.1038/s41588-025-02074-9

60. Choi, S. H., Lu-Chen, W., Roselli, C., Lin, H., Haggerty, C. M., Shoemaker, M. B., Barnard, J., Arking, D. E., Chasman, D. I., Albert, C. M., Chaffin, M., Tucker, N. R., Smith, J. D., Gupta, N., Gabriel, S., Margolin, L., Shea, M. A., Shaffer, C. M., Yoneda, Z. T., … Ellinor, P. T. (2018). Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. *JAMA*, *320*(22), 2354–2364. https://doi.org/10.1001/jama.2018.18179

61. Choi, S. H., Weng, L.-C., Roselli, C., Lin, H., Haggerty, C. M., Shoemaker, M. B., Barnard, J., Arking, D. E., Chasman, D. I., Albert, C. M., Chaffin, M., Tucker, N. R., Smith, J. D., Gupta, N., Gabriel, S., Margolin, L., Shea, M. A., Shaffer, C. M., Yoneda, Z. T., … DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. (2018). Association Between Titin Loss-of-Function Variants and Early-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*, *320*(22), 2354–2364. https://doi.org/10.1001/jama.2018.18179

62. Christiansen, C. B., Gerds, T. A., Olesen, J. B., Kristensen, S. L., Lamberts, M., Lip, G. Y. H., Gislason, G. H., Køber, L., & Torp-Pedersen, C. (2016). Atrial fibrillation and risk of stroke: A nationwide cohort study. *EP Europace*, *18*(11), 1689–1697. https://doi.org/10.1093/europace/euv401

63. Christophersen, I. E., Holmegard, H. N., Jabbari, J., Sajadieh, A., Haunsø, S., Tveit, A., Svendsen, J. H., & Olesen, M. S. (2013). Rare variants in GJA5 are associated with early-onset lone atrial fibrillation. *The Canadian Journal of Cardiology*, *29*(1), 111–116. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.08.002

64. Christophersen, I. E., Rienstra, M., Roselli, C., Yin, X., Geelhoed, B., Barnard, J., Lin, H., Arking, D. E., Smith, A. V., Albert, C. M., Chaffin, M., Tucker, N. R., Li, M., Klarin, D., Bihlmeyer, N. A., Low, S.-K., Weeke, P. E., Müller-Nurasyid, M., Smith, J. G., … Ellinor, P. T. (2017). Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nature Genetics*, *49*(6), Article 6. https://doi.org/10.1038/ng.3843

65. Chun, K.-R. J., Miklavčič, D., Vlachos, K., Bordignon, S., Scherr, D., Jais, P., & Schmidt, B. (2024). State-of-the-art pulsed field ablation for cardiac arrhythmias: Ongoing evolution and future perspective. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *26*(6), euae134. https://doi.org/10.1093/europace/euae134

66. Chung, I.-M., & Rajakumar, G. (2016). Genetics of Congenital Heart Defects: The NKX2-5 Gene, a Key Player. *Genes*, *7*(2), 6. https://doi.org/10.3390/genes7020006

67. Claussnitzer, M., Cho, J. H., Collins, R., Cox, N. J., Dermitzakis, E. T., Hurles, M. E., Kathiresan, S., Kenny, E. E., Lindgren, C. M., MacArthur, D. G., North, K. N., Plon, S. E., Rehm, H. L., Risch, N., Rotimi, C. N., Shendure, J., Soranzo, N., & McCarthy, M. I. (2020). A brief history of human disease genetics. *Nature*, *577*(7789), 179–189. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1879-7

68. *ClinGen Expert Panel Curations*. (b.g.). Iegūts 2023. gada 25. septembrī, no https://search.clinicalgenome.org/kb/affiliate/10008?page=1&size=25&search=

69. Conen, D., Ridker, P. M., Everett, B. M., Tedrow, U. B., Rose, L., Cook, N. R., Buring, J. E., & Albert, C. M. (2010). A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *European Heart Journal*, *31*(14), 1730–1736. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq146

70. Crasto, S., My, I., & Di Pasquale, E. (2020). The Broad Spectrum of LMNA Cardiac Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Phenotype. *Frontiers in Physiology*, *11*, 761. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00761

71. de Groot, N. M. S., Houben, R. P. M., Smeets, J. L., Boersma, E., Schotten, U., Schalij, M. J., Crijns, H., & Allessie, M. A. (2010). Electropathological substrate of longstanding persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: Epicardial breakthrough. *Circulation*, *122*(17), 1674–1682. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910901

72. De Vos, C. B., Breithardt, G., Camm, A. J., Dorian, P., Kowey, P. R., Le Heuzey, J.-Y., Naditch-Brûlé, L., Prystowsky, E. N., Schwartz, P. J., Torp-Pedersen, C., Weintraub, W. S., & Crijns, H. J. (2012). Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: Clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *American Heart Journal*, *163*(5), 887–893. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.02.015

73. DiMarco, J. P., Flaker, G., Waldo, A. L., Corley, S. D., Greene, H. L., Safford, R. E., Rosenfeld, L. E., Mitrani, G., Nemeth, M., & AFFIRM Investigators. (2005). Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American Heart Journal*, *149*(4), 650–656. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.11.015

74. Ding, M., & Qiu, C. (2018). Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: An Epidemiologic Review. *Current Epidemiology Reports*, *5*(3), 252–261. https://doi.org/10.1007/s40471-018-0159-7

75. Dong, G., Ma, G., Wu, R., Liu, J., Liu, M., Gao, A., Li, X., A, J., Liu, X., Zhang, Z., Zhang, B., Fu, L., & Dong, J.-T. (2020). ZFHX3 Promotes the Proliferation and Tumor Growth of ER-Positive Breast Cancer Cells Likely by Enhancing Stem-Like Features and MYC and TBX3 Transcription. *Cancers*, *12*(11), 3415. https://doi.org/10.3390/cancers12113415

76. Drewitz, I., Steven, D., Lutomsky, B., Servatius, H., Willems, S., & Rostock, T. (2008). Persistent, isolated pulmonary vein re-entry: Inducibility, entrainment, and overdrive termination of a sustained tachycardia within an isolated pulmonary vein. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *10*(3), 261–264. https://doi.org/10.1093/europace/eun016

77. Du, H., Yang, L., Hu, Z., & Zhang, H. (2022). Anxiety is associated with higher recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: A meta-analysis. *Clinical Cardiology*, *45*(3), 243–250. https://doi.org/10.1002/clc.23753

78. Ebana, Y., Liu, L., Ihara, K., Abe, K., Terao, C., Kamatani, Y., Sasano, T., & Furukawa, T. (2023). Genetic risk score of cerebral infarction in atrial fibrillation genome-wide association study. *European Journal of Clinical Investigation*, *53*(12), e14084. https://doi.org/10.1111/eci.14084

79. Ellervik, C., Roselli, C., Christophersen, I. E., Alonso, A., Pietzner, M., Sitlani, C. M., Trompet, S., Arking, D. E., Geelhoed, B., Guo, X., Kleber, M. E., Lin, H. J., Lin, H., MacFarlane, P., Selvin, E., Shaffer, C., Smith, A. V., Verweij, N., Weiss, S., … Chasman, D. I. (2019). Assessment of the Relationship Between Genetic Determinants of Thyroid Function and Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiology*, *4*(2), 144–152. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4635

80. Ellinor, P. T., Lunetta, K. L., Albert, C. M., Glazer, N. L., Ritchie, M. D., Smith, A. V., Arking, D. E., Müller-Nurasyid, M., Krijthe, B. P., Lubitz, S. A., Bis, J. C., Chung, M. K., Dörr, M., Ozaki, K., Roberts, J. D., Smith, J. G., Pfeufer, A., Sinner, M. F., Lohman, K., … Kääb, S. (2012). Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nature Genetics*, *44*(6), 670–675. https://doi.org/10.1038/ng.2261

81. Ellinor, P. T., Lunetta, K. L., Glazer, N. L., Pfeufer, A., Alonso, A., Chung, M. K., Sinner, M. F., de Bakker, P. I. W., Mueller, M., Lubitz, S. A., Fox, E., Darbar, D., Smith, N. L., Smith, J. D., Schnabel, R. B., Soliman, E. Z., Rice, K. M., Van Wagoner, D. R., Beckmann, B.-M., … Kääb, S. (2010). Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nature Genetics*, *42*(3), 240–244. https://doi.org/10.1038/ng.537

82. Elliott, J., Bodinier, B., Bond, T. A., Chadeau-Hyam, M., Evangelou, E., Moons, K. G. M., Dehghan, A., Muller, D. C., Elliott, P., & Tzoulaki, I. (2020). Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA*, *323*(7), 636–645. https://doi.org/10.1001/jama.2019.22241

83. Elsheikh, S., Hill, A., Irving, G., Lip, G. Y. H., & Abdul-Rahim, A. H. (2024). Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions. *Current Problems in Cardiology*, *49*(1, Part C), 102181. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102181

84. Evans, W., & Swann, P. (1954). LONE AURICULAR FIBRILLATION. *British Heart Journal*, *16*(2), 189–194.

85. Everett, B. M., Cook, N. R., Conen, D., Chasman, D. I., Ridker, P. M., & Albert, C. M. (2013). Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *European Heart Journal*, *34*(29), 2243–2251. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht033

86. Fang, Z., Liu, Y., Ni, B., Chen, X.-G., Zhao, L., & Zhang, F. (2016). The rs6817105 polymorphism on chromosome 4q25 is associated with the risk of atrial fibrillation in the Chinese Han population. *Anatolian Journal of Cardiology*, *16*(9), 662–666. https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol. 2015. 6542

87. Ferrán, A., Alegret, J. M., Subirana, I., Aragonès, G., Lluis-Ganella, C., Romero-Menor, C., Planas, F., Joven, J., & Elosua, R. (2014). Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, *67*(10), 822–829. https://doi.org/10.1016/j.rec. 2013.12. 019

88. Fox, K. A. A., Lucas, J. E., Pieper, K. S., Bassand, J.-P., Camm, A. J., Fitzmaurice, D. A., Goldhaber, S. Z., Goto, S., Haas, S., Hacke, W., Kayani, G., Oto, A., Mantovani, L. G., Misselwitz, F., Piccini, J. P., Turpie, A. G. G., Verheugt, F. W. A., & Kakkar, A. K. (2017). Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: An integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*, *7*(12), e017157. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017157

89. Gao, J., Bai, Y., & Ji, H. (2022). Genetically Predicted Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.845734

90. Gardarsdottir, M., Sigurdsson, S., Aspelund, T., Gardarsdottir, V. A., Forsberg, L., Gudnason, V., & Arnar, D. O. (2020). Improved brain perfusion after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *22*(4), 530–537. https://doi.org/10.1093/europace/euz336

91. Garg, J., Shah, S., Shah, K., Turagam, M. K., Tzou, W., Natale, A., & Lakkireddy, D. (2020). Direct Oral Anticoagulant Versus Warfarin for Watchman Left Atrial Appendage Occlusion-Systematic Review: Electram Investigators. *JACC. Clinical Electrophysiology*, *6*(13), 1735–1737. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.020

92. Garmany, R., Castrichini, M., Neves, R., Pereira, N. L., MacIntyre, C., Schneider, J. W., Ackerman, M. J., & Giudicessi, J. R. (2025). Age at onset and clinical course of RBM20-mediated cardiomyopathy. *Scientific Reports*, *15*(1), 10716. https://doi.org/10.1038/s41598-025-95409-9

93. Ghafouri, K., Franke, K. B., Foo, F. S., & Stiles, M. K. (2021). Clinical utility of cardiac magnetic resonance imaging to assess the left atrium before catheter ablation for atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, *339*, 192–202. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.030

94. Giannone, M. E., Filippini, T., Whelton, P. K., Chiari, A., Vitolo, M., Boriani, G., & Vinceti, M. (2022). Atrial Fibrillation and the Risk of Early-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, *11*(14), e025653. https://doi.org/ 10.1161/JAHA.122.025653

95. Gibson, J. T., & Rudd, J. H. F. (2024). Polygenic risk scores in atrial fibrillation: Associations and clinical utility in disease prediction. *Heart Rhythm*, *21*(6), 913–918. https://doi.org/10.1016/ j.hrthm.2024.02.006

96. Gillinov, A. M., Gelijns, A. C., Parides, M. K., DeRose, J. J., Moskowitz, A. J., Voisine, P., Ailawadi, G., Bouchard, D., Smith, P. K., Mack, M. J., Acker, M. A., Mullen, J. C., Rose, E. A., Chang, H. L., Puskas, J. D., Couderc, J.-P., Gardner, T. J., Varghese, R., Horvath, K. A., … CTSN Investigators. (2015). Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *The New England Journal of Medicine*, *372*(15), 1399–1409. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500528

97. Goodyer, W. R., Dunn, K., Caleshu, C., Jackson, M., Wylie, J., Moscarello, T., Platt, J., Reuter, C., Smith, A., Trela, A., Ceresnak, S. R., Motonaga, K. S., Ashley, E., Yang, P., Dubin, A. M., & Perez, M. (2019). Broad Genetic Testing in a Clinical Setting Uncovers a High Prevalence of Titin Loss-of-Function Variants in Very Early Onset Atrial Fibrillation. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, *12*(11). https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002713

98. Gopinathannair, R., Chen, L. Y., Chung, M. K., Cornwell, W. K., Furie, K. L., Lakkireddy, D. R., Marrouche, N. F., Natale, A., Olshansky, B., & Joglar, J. A. (2021). Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *14*(7), E000078. https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000078

99. Granzier, H. L., & Labeit, S. (2025). Discovery of Titin and Its Role in Heart Function and Disease. *Circulation Research*, *136*(1), 135–157. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323051

100. Gregorich, Z. R., Zhang, Y., Kamp, T. J., Granzier, H. L., & Guo, W. (2024). Mechanisms of RBM20 Cardiomyopathy: Insights From Model Systems. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, *17*(1), e004355. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004355

101. Gu, J.-Y., Xu, J.-H., Yu, H., & Yang, Y.-Q. (2012). Novel GATA5 loss-of-function mutations underlie familial atrial fibrillation. *Clinics*, *67*(12), 1393–1399. https://doi.org/10.6061/clinics/2012(12)08

102. Gudbjartsson, D. F., Arnar, D. O., Helgadottir, A., Gretarsdottir, S., Holm, H., Sigurdsson, A., Jonasdottir, A., Baker, A., Thorleifsson, G., Kristjansson, K., Palsson, A., Blondal, T., Sulem, P., Backman, V. M., Hardarson, G. A., Palsdottir, E., Helgason, A., Sigurjonsdottir, R., Sverrisson, J. T., … Stefansson, K. (2007). Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*, *448*(7151), 353–357. https://doi.org/10.1038/nature06007

103. Gudbjartsson, D. F., Holm, H., Gretarsdottir, S., Thorleifsson, G., Walters, G. B., Thorgeirsson, G., Gulcher, J., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Nyrnes, A., Wilsgaard, T., Hald, E. M., Hveem, K., Stoltenberg, C., Kucera, G., Stubblefield, T., Carter, S., Roden, D., Ng, M. C. Y., … Stefansson, K. (2009). A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nature Genetics*, *41*(8), 876–878. https://doi.org/10.1038/ng.417

104. Gurevitz, O. T., Ammash, N. M., Malouf, J. F., Chandrasekaran, K., Rosales, A. G., Ballman, K. V., Hammill, S. C., White, R. D., Gersh, B. J., & Friedman, P. A. (2005). Comparative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *American Heart Journal*, *149*(2), 316–321. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.007

105. Guttmann, O. P., Rahman, M. S., O'Mahony, C., Anastasakis, A., & Elliott, P. M. (2014). Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review. *Heart*, *100*(6), 465–472. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276

106. Hagendorff, A., Stöbe, S., Helfen, A., Knebel, F., Altiok, E., Beckmann, S., Bekfani, T., Binder, T., Ewers, A., Hamadanchi, A., Ten Freyhaus, H., Groscheck, T., Haghi, D., Knierim, J., Kruck, S., Lenk, K., Merke, N., Pfeiffer, D., Dorta, E. R., … Ewen, S. (2025). Echocardiographic assessment of atrial, ventricular, and valvular function in patients with atrial fibrillation-an expert proposal by the german working group of cardiovascular ultrasound. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*, *114*(1), 4–24. https://doi.org/10.1007/s00392-024-02491-6

107. Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., & Clémenty, J. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine*, *339*(10), 659–666. https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003

108. Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, *146*(12), 857–867. https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007

109. Hart, R. K., Fokkema, I. F. A. C., DiStefano, M., Hastings, R., Laros, J. F. J., Taylor, R., Wagner, A. H., & den Dunnen, J. T. (2024). HGVS Nomenclature 2024: Improvements to community engagement, usability, and computability. *Genome Medicine*, *16*(1), 149. https://doi.org/10.1186/s13073-024-01421-5

110. Hasenfuss, G. (2015). Sarcomeric cardiomyopathies: From bedside to bench and back. *Cardiovascular Research*, *105*(4), 395–396. https://doi.org/10.1093/cvr/cvv035

111. Heeringa, J., van der Kuip, D. A. M., Hofman, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Stricker, B. H. Ch., Stijnen, T., Lip, G. Y. H., & Witteman, J. C. M. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *European Heart Journal*, *27*(8), 949–953. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825

112. Heijman, J., Algalarrondo, V., Voigt, N., Melka, J., Wehrens, X. H. T., Dobrev, D., & Nattel, S. (2016). The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: A critical analysis. *Cardiovascular Research*, *109*(4), 467–479. https://doi.org/10.1093/cvr/cvv275

113. Herman, D. S., Lam, L., Taylor, M. R. G., Wang, L., Teekakirikul, P., Christodoulou, D., Conner, L., DePalma, S. R., McDonough, B., Sparks, E., Teodorescu, D. L., Cirino, A. L., Banner, N. R., Pennell, D. J., Graw, S., Merlo, M., Di Lenarda, A., Sinagra, G., Bos, J. M., … Seidman, C. E. (2012). Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, *366*(7), 619–628. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186

114. Hersh, C. P., Silverman, E. K., Gascon, J., Bhattacharya, S., Klanderman, B. J., Litonjua, A. A., Lefebvre, V., Sparrow, D., Reilly, J. J., Anderson, W. H., Lomas, D. A., & Mariani, T. J. (2011). SOX5 Is a Candidate Gene for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility and Is Necessary for Lung Development. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *183*(11), 1482–1489. https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1751OC

115. Hespe, S., Waddell, A., Asatryan, B., Owens, E., Thaxton, C., Adduru, M.-L., Anderson, K., Brown, E. E., Hoffman-Andrews, L., Jordan, E., Josephs, K., Mayers, M., Peters, S., Stafford, F., Bagnall, R. D., Bronicki, L., Callewaert, B., Chahal, C. A. A., James, C. A., … Ingles, J. (2024). ClinGen Hereditary Cardiovascular Disease Gene Curation Expert Panel: Reappraisal of Genes associated with Hypertrophic Cardiomyopathy. *medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*, 2024.07.29.24311195. https://doi.org/10.1101/2024.07.29.24311195

116. Hess, P. L., Sheng, S., Matsouaka, R., DeVore, A. D., Heidenreich, P. A., Yancy, C. W., Bhatt, D. L., Allen, L. A., Peterson, P. N., Ho, P. M., Lewis, W. R., Hernandez, A. F., Fonarow, G. C., & Piccini, J. P. (2020). Strict Versus Lenient Versus Poor Rate Control Among Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *The American Journal of Cardiology*, *125*(6), 894–900. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.025

117. Hildick-Smith, D., Landmesser, U., Camm, A. J., Diener, H.-C., Paul, V., Schmidt, B., Settergren, M., Teiger, E., Nielsen-Kudsk, J. E., & Tondo, C. (2020). Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: Full results of the prospective global observational study. *European Heart Journal*, *41*(30), 2894–2901. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa169

118. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., … ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, *42*(5), 373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612

119. Hodgson-Zingman, D. M., Karst, M. L., Zingman, L. V., Heublein, D. M., Darbar, D., Herron, K. J., Ballew, J. D., de Andrade, M., Burnett, J. C., & Olson, T. M. (2008). Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, *359*(2), 158–165. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706300

120. Hoorntje, E. T., van Spaendonck-Zwarts, K. Y., te Rijdt, W. P., Boven, L., Vink, A., van der Smagt, J. J., Asselbergs, F. W., van Wijngaarden, J., Hennekam, E. A., Pinto, Y. M., Lekanne Deprez, R. H., Barge-Schaapveld, D. Q. C. M., Bootsma, M., Regieli, J., Hoedemaekers, Y. M., Jongbloed, J. D. H., van den Berg, M. P., & van Tintelen, J. P. (2018). The first titin (c.59926 + 1G > A) founder mutation associated with dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, *20*(4), 803–806. https://doi.org/10.1002/ejhf.1030

121. Hosseini, R., Benton, D. C. H., Dunn, P. M., Jenkinson, D. H., & Moss, G. W. J. (2001). SK3 is an important component of K+ channels mediating the afterhyperpolarization in cultured rat SCG neurones. *The Journal of Physiology*, *535*(Pt 2), 323–334. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00323.x

122. Hsu, J., Gore-Panter, S., Tchou, G., Castel, L., Lovano, B., Moravec, C. S., Pettersson, G. B., Roselli, E. E., Gillinov, A. M., McCurry, K. R., Smedira, N. G., Barnard, J., Van Wagoner, D. R., Chung, M. K., & Smith, J. D. (2018). Genetic Control of Left Atrial Gene Expression Yields Insights into the Genetic Susceptibility for Atrial Fibrillation. *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, *11*(3), e002107. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002107

123. Hsu, J.-C., Huang, Y.-T., & Lin, L.-Y. (2020). Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: A nationwide database study. *Aging*, *12*(23), 24219–24227. https://doi.org/10.18632/aging.104133

124. Huang, K., Ashraf, M., Rohani, L., Luo, Y., Sacayanan, A., Huang, H., Haegert, A., Volik, S., Sar, F., LeBihan, S., Liew, J., Backx, P. H., Roberts, J. D., Tibbits, G. F., Churko, J. M., Sanatani, S., Collins, C., Brunham, L. R., & Laksman, Z. (2025). Atrial Fibrillation Related Titin Truncation Is Associated With Atrial Myopathy in Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Disease Models. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, *18*(1), e004412. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004412

125. Huber, M. P., Pandit, J. A., Jensen, P. N., Wiggins, K. L., Patel, R. B., Freed, B. H., Bertoni, A. G., Shah, S. J., Heckbert, S. R., & Floyd, J. S. (2022). Left Atrial Strain and the Risk of Atrial Arrhythmias From Extended Ambulatory Cardiac Monitoring: MESA. *Journal of the American Heart Association*, *11*(21), e026875. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026875

126. Huo, Y., Gaspar, T., Schönbauer, R., Wójcik, M., Fiedler, L., Roithinger, F. X., Martinek, M., Pürerfellner, H., Kirstein, B., Richter, U., Ulbrich, S., Mayer, J., Krahnefeld, O., Agdirlioglu, T., Zedda, A., Piorkowski, J., & Piorkowski, C. (2022). Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evidence*, *1*(11), EVIDoa2200141. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200141

127. Jabbari, J., Olesen, M. S., Holst, A. G., Nielsen, J. B., Haunso, S., & Svendsen, J. H. (2011). Common polymorphisms in KCNJ5 [corrected] are associated with early-onset lone atrial fibrillation in Caucasians. *Cardiology*, *118*(2), 116–120. https://doi.org/10.1159/000323840

128. Jaïs, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R., Hocini, M., Extramiana, F., Sacher, F., Bordachar, P., Klein, G., Weerasooriya, R., Clémenty, J., & Haïssaguerre, M. (2008). Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. *Circulation*, *118*(24), 2498–2505. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582

129. Jaïs, P., Haïssaguerre, M., Shah, D. C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., & Clémenty, J. (1997). A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, *95*(3), 572–576. https://doi.org/10.1161/01.cir.95.3.572

130. James, C. A., Jongbloed, J. D. H., Hershberger, R. E., Morales, A., Judge, D. P., Syrris, P., Pilichou, K., Domingo, A. M., Murray, B., Cadrin-Tourigny, J., Lekanne Deprez, R., Celeghin, R., Protonotarios, A., Asatryan, B., Brown, E., Jordan, E., McGlaughon, J., Thaxton, C., Kurtz, C. L., & van Tintelen, J. P. (2021). International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, *14*(3), e003273. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003273

131. Jameson, H. S., Hanley, A., Hill, M. C., Xiao, L., Ye, J., Bapat, A., Ronzier, E., Hall, A. W., Hucker, W. J., Clauss, S., Barazza, M., Silber, E., Mina, J., Tucker, N. R., Mills, R. W., Dong, J.-T., Milan, D. J., & Ellinor, P. T. (2023). Loss of the Atrial Fibrillation-Related Gene, Zfhx3, Results in Atrial Dilation and Arrhythmias. *Circulation research*, *133*(4), 313–329. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323029

132. Jennings, M. M., & Donahue, J. K. (2013). Connexin Remodeling Contributes to Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*, *6*(2), 839. https://doi.org/10.4022/jafib.839

133. Jie, Q., Qian, W., Jia, H., Zhang, F., & Wang, J. (2026). Five-variable nomogram including PR interval and left atrial appendage flow velocity predicts atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. *Scientific Reports*, *16*(1), 5644. https://doi.org/10.1038/s41598-026-35653-9

134. Joglar, J. A., Chung, M. K., Armbruster, A. L., Benjamin, E. J., Chyou, J. Y., Cronin, E. M., Deswal, A., Eckhardt, L. L., Goldberger, Z. D., Gopinathannair, R., Gorenek, B., Hess, P. L., Hlatky, M., Hogan, G., Ibeh, C., Indik, J. H., Kido, K., Kusumoto, F., Link, M. S., … Van Wagoner, D. R. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *149*(1), e1–e156. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193

135. Jordan, E., Peterson, L., Ai, T., Asatryan, B., Bronicki, L., Brown, E., Celeghin, R., Edwards, M., Fan, J., Ingles, J., James, C. A., Jarinova, O., Johnson, R., Judge, D. P., Lahrouchi, N., Lekanne Deprez, R. H., Lumbers, R. T., Mazzarotto, F., Medeiros Domingo, A., … Hershberger, R. E. (2021). Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, *144*(1), 7–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033

136. Kalinderi, K., Fragakis, N., Koskinas, K. C., Katritsis, D., Letsas, K., Efremidis, M., Korantzopoulos, P., Rossios, K., Pagourelias, E., Giannakopoulou, P., Mavroudi, M., Kyriakou, P., Skeberis, V., Geleris, P., Vassilikos, V., & Fidani, L. (2015). Association Between rs2200733 Polymorphism on Chromosome 4q25 and Atrial Fibrillation in a Greek Population. *Hellenic Journal of Cardiology: HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese*, *56*(3), 224–229.

137. Kanagala, R., Murali, N. S., Friedman, P. A., Ammash, N. M., Gersh, B. J., Ballman, K. V., Shamsuzzaman, A. S. M., & Somers, V. K. (2003). Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, *107*(20), 2589–2594. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21

138. Kandola, M. S., Kulm, S., Kim, L. K., Markowitz, S. M., Liu, C. F., Thomas, G., Ip, J. E., Lerman, B. B., Elemento, O., & Cheung, J. W. (2023). Population-Level Prevalence of Rare Variants Associated With Atrial Fibrillation and its Impact on Patient Outcomes. *JACC. Clinical Electrophysiology*, *9*(7 Pt 2), 1137–1146. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.11.022

139. Kao, Y.-H., Hsu, J.-C., Chen, Y.-C., Lin, Y.-K., Lkhagva, B., Chen, S.-A., & Chen, Y.-J. (2016). ZFHX3 knockdown increases arrhythmogenesis and dysregulates calcium homeostasis in HL-1 atrial myocytes. *International Journal of Cardiology*, *210*, 85–92. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.091

140. Karayiannides, S., Norhammar, A., Landstedt-Hallin, L., Friberg, L., & Lundman, P. (2022). Prognostic impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in atrial fibrillation and the effect of severe hypoglycaemia: A nationwide cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*, *29*(13), 1759–1769. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac093

141. Kellermayer, D., Smith, J. E., & Granzier, H. (2019). Titin mutations and muscle disease. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, *471*(5), 673–682. https://doi.org/10.1007/s00424-019-02272-5

142. Kertai, M. D., Mosley, J. D., He, J., Ramakrishnan, A., Abdelmalak, M. J., Hong, Y., Shoemaker, M. B., Roden, D. M., & Bastarache, L. (2021). Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score for Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, *14*(2), e003269. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003269

143. Kiliszek, M., Franaszczyk, M., Kozluk, E., Lodzinski, P., Piatkowska, A., Broda, G., Ploski, R., & Opolski, G. (2011). Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population. *PloS One*, *6*(7), e21790. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021790

144. Kiliszek, M., Kozluk, E., Franaszczyk, M., Lodzinski, P., Piatkowska, A., Ploski, R., & Opolski, G. (2016). The 4q25, 1q21, and 16q22 polymorphisms and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Archives of Medical Science: AMS*, *12*(1), 38–44. https://doi.org/10.5114/aoms.2015.48284

145. Kim, Y. G., Lee, K.-N., Han, K.-D., Han, K.-M., Min, K., Choi, H. Y., Choi, Y. Y., Shim, J., Choi, J.-I., & Kim, Y.-H. (2022). Association of Depression With Atrial Fibrillation in South Korean Adults. *JAMA Network Open*, *5*(1), e2141772. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.41772

146. Kim, S., Scheffler, K., Halpern, A. L., Bekritsky, M. A., Noh, E., Källberg, M., Chen, X., Kim, Y., Beyter, D., Krusche, P., & Saunders, C. T. (2018). Strelka2: Fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*, *15*(8), Article 8. https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x

147. Kirchhof, P., Kahr, P. C., Kaese, S., Piccini, I., Vokshi, I., Scheld, H.-H., Rotering, H., Fortmueller, L., Laakmann, S., Verheule, S., Schotten, U., Fabritz, L., & Brown, N. A. (2011). PITX2c Is Expressed in the Adult Left Atrium, and Reducing Pitx2c Expression Promotes Atrial Fibrillation Inducibility and Complex Changes in Gene Expression. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *4*(2), 123–133. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958058

148. Klasfeld, S. J., Knutson, K. A., Miller, M. R., Fauman, E. B., Berghout, J., Moccia, R., & Kim, H. I. (2025). Common genetic modifiers influence cardiomyopathy susceptibility among the carriers of rare pathogenic variants. *Human Genetics and Genomics Advances*, 100460. https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2025.100460

149. Kloosterman, M., Oldgren, J., Conen, D., Wong, J. A., Connolly, S. J., Avezum, A., Yusuf, S., Ezekowitz, M. D., Wallentin, L., Ntep-Gweth, M., Joseph, P., Barrett, T. W., Tanosmsup, S., McIntyre, W. F., Lee, S. F., Parkash, R., Amit, G., Grinvalds, A., Van Gelder, I. C., & Healey, J. S. (2020). Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: An RE-LY AF registry analysis. *EP Europace*, euz360. https://doi.org/10.1093/europace/euz360

150. Koelemen, J., Gotthardt, M., Steinmetz, L. M., & Meder, B. (2021). RBM20-Related Cardiomyopathy: Current Understanding and Future Options. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(18), 4101. https://doi.org/10.3390/jcm10184101

151. Koleck, T. A., Mitha, S. A., Biviano, A., Caceres, B. A., Corwin, E. J., Goldenthal, I., Creber, R. M., Turchioe, M. R., Hickey, K. T., & Bakken, S. (2021). Exploring Depressive Symptoms and Anxiety Among Patients With Atrial Fibrillation and/or Flutter at the Time of Cardioversion or Ablation. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, *36*(5), 470–481. https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000723

152. König, S., Ueberham, L., Schuler, E., Wiedemann, M., Reithmann, C., Seyfarth, M., Sause, A., Tebbenjohanns, J., Schade, A., Shin, D.-I., Staudt, A., Zacharzowsky, U., Andrié, R., Wetzel, U., Neuser, H., Wunderlich, C., Kuhlen, R., Tijssen, J. G. P., Hindricks, G., & Bollmann, A. (2018). In-hospital mortality of patients with atrial arrhythmias: Insights from the German-wide Helios hospital network of 161 502 patients and 34 025 arrhythmia-related procedures. *European Heart Journal*, *39*(44), 3947–3957. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy528

153. Kopecky, S. L., Gersh, B. J., McGoon, M. D., Whisnant, J. P., Holmes, D. R., Ilstrup, D. M., & Frye, R. L. (1987). The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *The New England Journal of Medicine*, *317*(11), 669–674. https://doi.org/10.1056/NEJM198709103171104

154. Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y. H., Franco, O. H., Hofman, A., Witteman, J. C. M., Stricker, B. H., & Heeringa, J. (2013). Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*, *34*(35), 2746–2751. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht280

155. Laenens, D., Stassen, J., Galloo, X., Ewe, S. H., Singh, G. K., Ammanullah, M. R., Hirasawa, K., Sia, C.-H., Butcher, S. C., Chew, N. W. S., Kong, W. K. F., Poh, K. K., Ding, Z. P., Ajmone Marsan, N., & Bax, J. J. (2023). The impact of atrial fibrillation on prognosis in aortic stenosis. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, *9*(8), 778–784. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad004

156. Lakkireddy, D., Thaler, D., Ellis, C. R., Swarup, V., Sondergaard, L., Carroll, J., Gold, M. R., Hermiller, J., Diener, H.-C., Schmidt, B., MacDonald, L., Mansour, M., Maini, B., O'Brien, L., & Windecker, S. (2021). Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, *144*(19), 1543–1552. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063

157. Larsson, S. C., Drca, N., & Wolk, A. (2014). Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(3), 281–289. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.048

158. Lau, D. H., Middeldorp, M. E., Brooks, A. G., Ganesan, A. N., Roberts-Thomson, K. C., Stiles, M. K., Leong, D. P., Abed, H. S., Lim, H. S., Wong, C. X., Willoughby, S. R., Young, G. D., Kalman, J. M., Abhayaratna, W. P., & Sanders, P. (2013). Aortic Stiffness in Lone Atrial Fibrillation: A Novel Risk Factor for Arrhythmia Recurrence. *PLoS ONE*, *8*(10), e76776. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076776

159. Lazarte, J., Dron, J. S., McIntyre, A. D., Skanes, A. C., Gula, L. J., Tang, A. S., Tadros, R., Laksman, Z. W., Hegele, R. A., & Roberts, J. D. (2021a). Evaluating Polygenic Risk Scores in "Lone" Atrial Fibrillation. *CJC Open*, *3*(6), 751–757. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.02.001

160. Lazarte, J., Dron, J. S., McIntyre, A. D., Skanes, A. C., Gula, L. J., Tang, A. S., Tadros, R., Laksman, Z. W., Hegele, R. A., & Roberts, J. D. (2021b). Role of Common Genetic Variation in Lone Atrial Fibrillation. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, *14*(1), e003179. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003179

161. Lazarte, J., Jurgens, S. J., Choi, S. H., Khurshid, S., Morrill, V. N., Weng, L.-C., Nauffal, V., Pirruccello, J. P., Halford, J. L., Hegele, R. A., Ellinor, P. T., Lunetta, K. L., & Lubitz, S. A. (2022). LMNA Variants and Risk of Adult-Onset Cardiac Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *80*(1), 50–59. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.035

162. Lee, H.-G., Shim, J., Choi, J., Kim, Y.-H., Oh, Y.-W., & Hwang, S. H. (2019). Use of Cardiac Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Case Management of Atrial Fibrillation with Catheter Ablation. *Korean Journal of Radiology*, *20*(5), 695–708. https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0774

163. Lee, K.-T., Yeh, H.-Y., Tung, C.-P., Chu, C.-S., Cheng, K.-H., Tsai, W.-C., Lu, Y.-H., Chang, J.-G., Sheu, S.-H., & Lai, W.-T. (2010). Association of RS2200733 but not RS10033464 on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a Taiwanese population. *Cardiology*, *116*(3), 151–156. https://doi.org/10.1159/000318172

164. Lee, S.-P., Ashley, E. A., Homburger, J., Caleshu, C., Green, E. M., Jacoby, D., Colan, S. D., Arteaga-Fernández, E., Day, S. M., Girolami, F., Olivotto, I., Michels, M., Ho, C. Y., Perez, M. V., & SHaRe Investigators. (2018). Incident Atrial Fibrillation Is Associated With MYH7 Sarcomeric Gene Variation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation. Heart Failure*, *11*(9), e005191. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005191

165. Lee, T. M., Ware, S. M., Kamsheh, A. M., Bhatnagar, S., Absi, M., Miller, E., Purevjav, E., Ryan, K. A., Towbin, J. A., & Lipshultz, S. E. (2025). Genomics of pediatric cardiomyopathy. *Pediatric Research*, *97*(4), 1381–1392. https://doi.org/10.1038/s41390-025-03819-2

166. Lehman, S. J., Crocini, C., & Leinwand, L. A. (2022). Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nature Reviews. Cardiology*, *19*(6), 353–363. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00682-0

167. Lei, X., & Huang, S. (2017). Enrichment of minor allele of SNPs and genetic prediction of type 2 diabetes risk in British population. *PLOS ONE*, *12*(11), e0187644. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187644

168. Lewicka, E., Dudzińska-Gehrmann, J., Dąbrowska-Kugacka, A., Zagożdżon, P., Stepnowska, E., Liżewska, A., Kozłowski, D., & Raczak, G. (2015). Plasma biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, *125*(6), 424–433. https://doi.org/10.20452/pamw.2882

169. Li, A., Ahsen, O. O., Liu, J. J., Du, C., McKee, M. L., Yang, Y., Wasco, W., Newton-Cheh, C. H., O'Donnell, C. J., Fujimoto, J. G., Zhou, C., & Tanzi, R. E. (2013). Silencing of the Drosophila ortholog of SOX5 in heart leads to cardiac dysfunction as detected by optical coherence tomography. *Human Molecular Genetics*, *22*(18), 3798–3806. https://doi.org/10.1093/hmg/ddt230

170. Li, D., Fareh, S., Leung, T. K., & Nattel, S. (1999). Promotion of Atrial Fibrillation by Heart Failure in Dogs: Atrial Remodeling of a Different Sort. *Circulation*, *100*(1), 87–95. https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.1.87

171. Li, H., & Durbin, R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics (Oxford, England)*, *25*(14), 1754–1760. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324

172. Li, Q., Lv, X., Jin, F., Liao, K., Gao, L., & Xu, J. (2022). Associations of Polygenic Risk Score for Late-Onset Alzheimer's Disease With Biomarkers. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 849443. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.849443

173. Lin, P.-I., Vance, J. M., Pericak-Vance, M. A., & Martin, E. R. (2007). No Gene Is an Island: The Flip-Flop Phenomenon. *The American Journal of Human Genetics*, *80*(3), 531–538. https://doi.org/10.1086/512133

174. Lip, G. Y. H., Laroche, C., Ioachim, P. M., Rasmussen, L. H., Vitali-Serdoz, L., Petrescu, L., Darabantiu, D., Crijns, H. J. G. M., Kirchhof, P., Vardas, P., Tavazzi, L., Maggioni, A. P., & Boriani, G. (2014). Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *European Heart Journal*, *35*(47), 3365–3376. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu374

175. Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. G. M. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, *137*(2), 263–272. https://doi.org/10.1378/chest.09-1584

176. Lip, G. Y. H., Proietti, M., Potpara, T., Mansour, M., Savelieva, I., Tse, H. F., Goette, A., Camm, A. J., Blomstrom-Lundqvist, C., Gupta, D., & Boriani, G. (2023). Atrial fibrillation and stroke prevention: 25 years of research at EP Europace journal. *Europace*, *25*(9), euad226. https://doi.org/10.1093/europace/euad226

177. Liu, D., Shi, S., Liu, X., Ye, T., Wang, L., Qu, C., Yang, B., & Zhao, Q. (2021). Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open*, *11*(9), e047658. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047658

178. Liu, Y., Jiang, B., Cao, Y., Chen, W., Yin, L., Xu, Y., & Qiu, Z. (2020). High expression levels and localization of Sox5 in dilated cardiomyopathy. *Molecular Medicine Reports*, *22*(2), 948–956. https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11180

179. Lloyd-Jones, D. M., Wang, T. J., Leip, E. P., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., D'Agostino, R. B., Massaro, J. M., Beiser, A., Wolf, P. A., & Benjamin, E. J. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*, *110*(9), 1042–1046. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42

180. Lomper, K., Ross, C., & Uchmanowicz, I. (2023). Anxiety and Depressive Symptoms, Frailty and Quality of Life in Atrial Fibrillation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(2), 1066. https://doi.org/10.3390/ijerph20021066

181. Lota, A. S., Hazebroek, M. R., Theotokis, P., Wassall, R., Salmi, S., Halliday, B. P., Tayal, U., Verdonschot, J., Meena, D., Owen, R., de Marvao, A., Iacob, A., Yazdani, M., Hammersley, D. J., Jones, R. E., Wage, R., Buchan, R., Vivian, F., Hafouda, Y., … Prasad, S. K. (2022). Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*, *146*(15), 1123–1134. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457

182. Lozier, M. R., Sanchez, A. M., Lee, J. J., Donath, E. M., Font, V. E., & Escolar, E. (2019). Thromboembolic Outcomes of Different Anticoagulation Strategies for Patients with Atrial Fibrillation in the Setting of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Journal of Atrial Fibrillation*, *12*(4), 2207. https://doi.org/10.4022/jafib.2207

183. Lubitz, S. A., Brody, J. A., Bihlmeyer, N. A., Roselli, C., Weng, L.-C., Christophersen, I. E., Alonso, A., Boerwinkle, E., Gibbs, R. A., Bis, J. C., NHLBI GO Exome Sequencing Project, Cupples, L. A., Mohler, P. J., Nickerson, D. A., Muzny, D., Perez, M. V., Psaty, B. M., Soliman, E. Z., Sotoodehnia, N., … Lin, H. (2016). Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation. *PLoS Genetics*, *12*(9), e1006284. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006284

184. Lubitz, S. A., Lunetta, K. L., Lin, H., Arking, D. E., Trompet, S., Li, G., Krijthe, B. P., Chasman, D. I., Barnard, J., Kleber, M. E., Dörr, M., Ozaki, K., Smith, A. V., Müller-Nurasyid, M., Walter, S., Agarwal, S. K., Bis, J. C., Brody, J. A., Chen, L. Y., … Ellinor, P. T. (2014a). Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(12), 1200–1210. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.015

185. Lubitz, S. A., Sinner, M. F., Lunetta, K. L., Makino, S., Pfeufer, A., Rahman, R., Veltman, C. E., Barnard, J., Bis, J. C., Danik, S. P., Sonni, A., Shea, M. A., Del Monte, F., Perz, S., Müller, M., Peters, A., Greenberg, S. M., Furie, K. L., van Noord, C., … Ellinor, P. T. (2010). Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation*, *122*(10), 976–984. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886440

186. Luo, J., Liu, B., Li, H., Xu, S., Gong, M., Li, Z., Qin, X., Shi, B., Hao, C., Zhang, J., & Wei, Y. (2021). Prognostic Impact of the Symptom of New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction: Insights From the NOAFCAMI-SH Registry. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*, 677695. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.677695

187. MacIver, D. H., & Clark, A. L. (2016). Contractile Dysfunction in Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*, *22*(9), 731–737. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.03.020

188. Mahnkopf, C., Badger, T. J., Burgon, N. S., Daccarett, M., Haslam, T. S., Badger, C. T., McGann, C. J., Akoum, N., Kholmovski, E., Macleod, R. S., & Marrouche, N. F. (2010). Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*, *7*(10), 1475–1481. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.06.030

189. Maj, B., Pruc, M., Czubak, P., Romanska, I., Momot, K., Klos, M., Krauz, K., Mielnik, A., Siudak, Z., Kotfis, K., & Szarpak, L. (2025). Lipoprotein(a) and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(21), 7770. https://doi.org/10.3390/jcm14217770

190. Manolis, T. A., Manolis, A. A., Apostolopoulos, E. J., Melita, H., & Manolis, A. S. (2023). Depression and atrial fibrillation in a reciprocal liaison: A neuro-cardiac link. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *27*(4), 397–415. https://doi.org/10.1080/13651501.2023.2248214

191. Margulies, M., Egholm, M., Altman, W. E., Attiya, S., Bader, J. S., Bemben, L. A., Berka, J., Braverman, M. S., Chen, Y.-J., Chen, Z., Dewell, S. B., Du, L., Fierro, J. M., Gomes, X. V., Godwin, B. C., He, W., Helgesen, S., Ho, C. H., Irzyk, G. P., … Rothberg, J. M. (2005). Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*, *437*(7057), 376–380. https://doi.org/10.1038/nature03959

192. Marini, C., De Santis, F., Sacco, S., Russo, T., Olivieri, L., Totaro, R., & Carolei, A. (2005). Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke. *Stroke*, *36*(6), 1115–1119. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a

193. Marston, N. A., Garfinkel, A. C., Kamanu, F. K., Melloni, G. M., Roselli, C., Jarolim, P., Berg, D. D., Bhatt, D. L., Bonaca, M. P., Cannon, C. P., Giugliano, R. P., O'Donoghue, M. L., Raz, I., Scirica, B. M., Braunwald, E., Morrow, D. A., Ellinor, P. T., Lubitz, S. A., Sabatine, M. S., & Ruff, C. T. (2023). A polygenic risk score predicts atrial fibrillation in cardiovascular disease. *European Heart Journal*, *44*(3), 221–231. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac460

194. Martin, R. I. R., Babaei, M. S., Choy, M.-K., Owens, W. A., Chico, T. J. A., Keenan, D., Yonan, N., Koref, M. S., & Keavney, B. D. (2015). Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *85*, 207–214. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.06.005

195. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., … ESC Scientific Document Group. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *42*(36), 3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

196. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., … ESC Scientific Document Group. (2023). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *44*(37), 3627–3639. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195

197. McElhinney, D. B., Geiger, E., Blinder, J., Benson, D. W., & Goldmuntz, E. (2003). NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *42*(9), 1650–1655. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.05.004

198. McGann, C., Akoum, N., Patel, A., Kholmovski, E., Revelo, P., Damal, K., Wilson, B., Cates, J., Harrison, A., Ranjan, R., Burgon, N. S., Greene, T., Kim, D., DiBella, E. V. R., Parker, D., MacLeod, R. S., & Marrouche, N. F. (2014). Atrial Fibrillation Ablation Outcome Is Predicted by Left Atrial Remodeling on MRI. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *7*(1), 23–30. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000689

199. Melby, S. J., Zierer, A., Bailey, M. S., Cox, J. L., Lawton, J. S., Munfakh, N., Crabtree, T. D., Moazami, N., Huddleston, C. B., Moon, M. R., & Damiano, R. J. (2006). A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: The impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Annals of Surgery*, *244*(4), 583–592. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000237654.00841.26

200. Mertz, V., Cottin, Y., Bentounes, S. A., Pastier-Debeaumarché, J., Didier, R., Herbert, J., Zeller, M., Lip, G. Y. H., & Fauchier, L. (2022). Prognosis of Atrial Fibrillation with or without Comorbidities: Analysis of Younger Adults from a Nationwide Database. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(7), 1981. https://doi.org/10.3390/jcm11071981

201. Miyazaki, S., Ebana, Y., Liu, L., Nakamura, H., Hachiya, H., Taniguchi, H., Takagi, T., Kajiyama, T., Watanabe, T., Igarashi, M., Kusa, S., Niida, T., Iesaka, Y., & Furukawa, T. (2017). Chromosome 4q25 variants and recurrence after second-generation cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, *244*, 151–157. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.046

202. Mitrokhin, V., Hadzi-Petrushev, N., Kazanski, V., Schileyko, S., Kamkina, O., Rodina, A., Zolotareva, A., Zolotarev, V., Kamkin, A., & Mladenov, M. (2024). The Role of KACh Channels in Atrial Fibrillation. *Cells*, *13*(12), 1014. https://doi.org/10.3390/cells13121014

203. Mohanty, S., Mohanty, P., Tamaki, M., Natale, V., Gianni, C., Trivedi, C., Gokoglan, Y., DI Biase, L., & Natale, A. (2016). Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *27*(9), 1021–1029. https://doi.org/10.1111/jce.13023

204. Mont, L., Elosua, R., & Brugada, J. (2009). Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace*, *11*(1), 11–17. https://doi.org/10.1093/europace/eun289

205. Morales, A., Kinnamon, D. D., Jordan, E., Platt, J., Vatta, M., Dorschner, M. O., Starkey, C., Mead, J., Ai, T., Burke, W., Gastier-Foster, J., Jarvik, G. P., Rehm, H. L., Nickerson, D. A., & Hershberger, R. E. (2020). Variant Interpretation for Dilated Cardiomyopathy (DCM): Refinement of the ACMG/ClinGen Guidelines for the DCM Precision Medicine Study. *Circulation. Genomic and precision medicine*, *13*(2), e002480. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002480

206. Mouselimis, D., Tsarouchas, A. S., Pagourelias, E. D., Bakogiannis, C., Theofilogiannakos, E. K., Loutradis, C., Fragakis, N., Vassilikos, V. P., & Papadopoulos, C. E. (2020). Left atrial strain, intervendor variability, and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic Journal of Cardiology: HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese*, *61*(3), 154–164. https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.04.008

207. Muse, E. D., Wineinger, N. E., Spencer, E. G., Peters, M., Henderson, R., Zhang, Y., Barrett, P. M., Rivera, S. P., Wohlgemuth, J. G., Devlin, J. J., Shiffman, D., & Topol, E. J. (2018). Validation of a genetic risk score for atrial fibrillation: A prospective multicenter cohort study. *PLoS Medicine*, *15*(3), e1002525. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002525

208. Musunuru, K., Hershberger, R. E., Day, S. M., Klinedinst, N. J., Landstrom, A. P., Parikh, V. N., Prakash, S., Semsarian, C., Sturm, A. C., & on behalf of the American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. (2020). Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, *13*(4), e000067. https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000067

209. Nattel, S., & Dobrev, D. (2016). Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, *13*(10), 575–590. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.118

210. Nattel, S., Guasch, E., Savelieva, I., Cosio, F. G., Valverde, I., Halperin, J. L., Conroy, J. M., Al-Khatib, S. M., Hess, P. L., Kirchhof, P., De Bono, J., Lip, G. Y. H., Banerjee, A., Ruskin, J., Blendea, D., & Camm, A. J. (2014). Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *European Heart Journal*, *35*(22), 1448–1456. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu028

211. Newman, W., Parry-Williams, G., Wiles, J., Edwards, J., Hulbert, S., Kipourou, K., Papadakis, M., Sharma, R., & O'Driscoll, J. (2021). Risk of atrial fibrillation in athletes: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *55*(21), 1233–1238. https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-103994

212. Ng, S. B., Turner, E. H., Robertson, P. D., Flygare, S. D., Bigham, A. W., Lee, C., Shaffer, T., Wong, M., Bhattacharjee, A., Eichler, E. E., Bamshad, M., Nickerson, D. A., & Shendure, J. (2009). Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*, *461*(7261), 272–276. https://doi.org/10.1038/nature08250

213. Ngo, L. T. H., Peng, Y., Denman, R., Yang, I., & Ranasinghe, I. (2024). Long-term outcomes after hospitalization for atrial fibrillation or flutter. *European Heart Journal*, *45*(24), 2133–2141. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae204

214. Nguyen, T. N., Cumming, R. G., & Hilmer, S. N. (2016). The Impact of Frailty on Mortality, Length of Stay and Re-hospitalisation in Older Patients with Atrial Fibrillation. *Heart, Lung & Circulation*, *25*(6), 551–557. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.12.002

215. Nielsen, J. B., Fritsche, L. G., Zhou, W., Teslovich, T. M., Holmen, O. L., Gustafsson, S., Gabrielsen, M. E., Schmidt, E. M., Beaumont, R., Wolford, B. N., Lin, M., Brummett, C. M., Preuss, M. H., Refsgaard, L., Bottinger, E. P., Graham, S. E., Surakka, I., Chu, Y., Skogholt, A. H., … Willer, C. J. (2018). Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development. *American Journal of Human Genetics*, *102*(1), 103–115. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.003

216. Nielsen, J. B., Thorolfsdottir, R. B., Fritsche, L. G., Zhou, W., Skov, M. W., Graham, S. E., Herron, T. J., McCarthy, S., Schmidt, E. M., Sveinbjornsson, G., Surakka, I., Mathis, M. R., Yamazaki, M., Crawford, R. D., Gabrielsen, M. E., Skogholt, A. H., Holmen, O. L., Lin, M., Wolford, B. N., … Willer, C. J. (2018). Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nature Genetics*, *50*(9), 1234–1239. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0171-3

217. Nielsen, J. B., Thorolfsdottir, R. B., Fritsche, L. G., Zhou, W., Skov, M. W., Graham, S. E., Herron, T. J., McCarthy, S., Schmidt, E. M., Sveinbjornsson, G., Surakka, I., Mathis, M. R., Yamazaki, M., Crawford, R. D., Gabrielsen, M. E., Skogholt, A. H., Holmen, O. L., Lin, M., Wolford, B. N., … Willer, C. J. (2018). *Genome-wide association study of 1 million people identifies 111 loci for atrial fibrillation* (lpp. 242149). bioRxiv. https://doi.org/10.1101/242149

218. Nikolaidou, T., & Channer, K. S. (2009). Chronic atrial fibrillation: A systematic review of medical heart rate control management. *Postgraduate Medical Journal*, *85*(1004), 303–312. https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068908

219. Odutayo, A., Wong, C. X., Hsiao, A. J., Hopewell, S., Altman, D. G., & Emdin, C. A. (2016). Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *354*, i4482. https://doi.org/10.1136/bmj.i4482

220. Oh, J. J., Kim, E., Woo, E., Song, S. H., Kim, J. K., Lee, H., Lee, S., Hong, S. K., & Byun, S.-S. (2020). Evaluation of Polygenic Risk Scores for Prediction of Prostate Cancer in Korean Men. *Frontiers in Oncology*, *10*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.583625

221. Okubo, Y., Nakano, Y., Ochi, H., Onohara, Y., Tokuyama, T., Motoda, C., Amioka, M., Hironobe, N., Okamura, S., Ikeuchi, Y., Miyauchi, S., Chayama, K., & Kihara, Y. (2020). Predicting atrial fibrillation using a combination of genetic risk score and clinical risk factors. *Heart Rhythm*, *17*(5 Pt A), 699–705. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.01.006

222. Olesen, J. B., Lip, G. Y. H., Lindhardsen, J., Lane, D. A., Ahlehoff, O., Hansen, M. L., Raunsø, J., Tolstrup, J. S., Hansen, P. R., Gislason, G. H., & Torp-Pedersen, C. (2011). Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*, *106*(4), 739–749. https://doi.org/10.1160/TH11-05-0364

223. Olesen, M. S., Andreasen, L., Jabbari, J., Refsgaard, L., Haunsø, S., Olesen, S.-P., Nielsen, J. B., Schmitt, N., & Svendsen, J. H. (2014). Very early-onset lone atrial fibrillation patients have a high prevalence of rare variants in genes previously associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *11*(2), 246–251. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.034

224. Olesen, M. S., Nielsen, M. W., Haunsø, S., & Svendsen, J. H. (2014). Atrial fibrillation: The role of common and rare genetic variants. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, *22*(3), 297–306. https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.139

225. Olsen, F. J., Møgelvang, R., Jensen, G. B., Jensen, J. S., & Biering-Sørensen, T. (2019). Relationship Between Left Atrial Functional Measures and Incident Atrial Fibrillation in the General Population: The Copenhagen City Heart Study. *JACC. Cardiovascular Imaging*, *12*(6), 981–989. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.12.016

226. Oral, H., Knight, B. P., Tada, H., Özaydın, M., Chugh, A., Hassan, S., Scharf, C., Lai, S. W. K., Greenstein, R., Pelosi, F., Strickberger, S. A., & Morady, F. (2002). Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*, *105*(9), 1077–1081. https://doi.org/10.1161/hc0902.104712

227. Orr, N., Arnaout, R., Gula, L. J., Spears, D. A., Leong-Sit, P., Li, Q., Tarhuni, W., Reischauer, S., Chauhan, V. S., Borkovich, M., Uppal, S., Adler, A., Coughlin, S. R., Stainier, D. Y. R., & Gollob, M. H. (2016). A mutation in the atrial-specific myosin light chain gene (MYL4) causes familial atrial fibrillation. *Nature Communications*, *7*, 11303. https://doi.org/10.1038/ncomms11303

228. Osbak, P. S., Mourier, M., Kjaer, A., Henriksen, J. H., Kofoed, K. F., & Jensen, G. B. (2011). A randomized study of the effects of exercise training on patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal*, *162*(6), 1080–1087. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.09.013

229. O'Sullivan, J. W., Raghavan, S., Marquez-Luna, C., Luzum, J. A., Damrauer, S. M., Ashley, E. A., O'Donnell, C. J., Willer, C. J., Natarajan, P., & null, null. (2022). Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *146*(8), e93–e118. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001077

230. Otway, R., Vandenberg, J. I., & Fatkin, D. (2007). Atrial fibrillation – A new cardiac channelopathy. *Heart, Lung & Circulation*, *16*(5), 356–360. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2007.07.003

231. Ozcan, C., Li, Z., Kim, G., Jeevanandam, V., & Uriel, N. (2019). Molecular Mechanism of the Association Between Atrial Fibrillation and Heart Failure Includes Energy Metabolic Dysregulation Due to Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*, *25*(11), 911–920. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.08.005

232. Packer, D. L., Piccini, J. P., Monahan, K. H., Al-Khalidi, H. R., Silverstein, A. P., Noseworthy, P. A., Poole, J. E., Bahnson, T. D., Lee, K. L., Mark, D. B., & For the CABANA Investigators. (2021). Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation*, *143*(14), 1377–1390. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991

233. Paludan-Müller, C., Svendsen, J. H., & Olesen, M. S. (2016). The role of common genetic variants in atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology*, *49*(6), 864–870. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.08.012

234. *Panels*. (b.g.). Iegūts 2023. gada 25. septembrī, no https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/

235. Park, Y. M., Roh, S. Y., Lee, D. I., Shim, J., Choi, J.-I., Park, S. W., & Kim, Y.-H. (2020). The Effects of Single Nucleotide Polymorphisms in Korean Patients with Early-onset Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *Journal of Korean Medical Science*, *35*(49). https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e411

236. Park, J., Kim, T., Lee, J. S., Park, J. K., Uhm, J. S., Joung, B., Lee, M. H., & Pak, H. (2014). Prolonged PR Interval Predicts Clinical Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Journal of the American Heart Association*, *3*(5), e001277. https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001277

237. Parnell, L. D., Lindenbaum, P., Shameer, K., Dall'Olio, G. M., Swan, D. C., Jensen, L. J., Cockell, S. J., Pedersen, B. S., Mangan, M. E., Miller, C. A., & Albert, I. (2011). BioStar: An online question & answer resource for the bioinformatics community. *PLoS Computational Biology*, *7*(10), e1002216. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002216

238. Parvez, B., Shoemaker, M. B., Muhammad, R., Richardson, R., Jiang, L., Blair, M. A., Roden, D. M., & Darbar, D. (2013). Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm*, *10*(6), 849–855. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.02.018

239. Patel, Y. B., David, W., Terzic, M., Mehla, A., & Swadia, T. V. (2024). BAG-3 Mutation Dilated Cardiomyopathy With Left Ventricular Noncompaction in Young Healthy Adult. *JACC: Case Reports*, *29*(22), 102648. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2024.102648

240. Pathak, R. K., Elliott, A., Middeldorp, M. E., Meredith, M., Mehta, A. B., Mahajan, R., Hendriks, J. M. L., Twomey, D., Kalman, J. M., Abhayaratna, W. P., Lau, D. H., & Sanders, P. (2015). Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *66*(9), 985–996. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488

241. Pathak, R. K., Middeldorp, M. E., Meredith, M., Mehta, A. B., Mahajan, R., Wong, C. X., Twomey, D., Elliott, A. D., Kalman, J. M., Abhayaratna, W. P., Lau, D. H., & Sanders, P. (2015). Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*, *65*(20), 2159–2169. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.002

242. Pfeufer, A., van Noord, C., Marciante, K. D., Arking, D. E., Larson, M. G., Smith, A. V., Tarasov, K. V., Müller, M., Sotoodehnia, N., Sinner, M. F., Verwoert, G. C., Li, M., Kao, W. H. L., Köttgen, A., Coresh, J., Bis, J. C., Psaty, B. M., Rice, K., Rotter, J. I., … Heckbert, S. R. (2010). Genome-wide association study of PR interval. *Nature Genetics*, *42*(2), Article 2. https://doi.org/10.1038/ng.517

243. Pinho-Gomes, A.-C., Azevedo, L., Copland, E., Canoy, D., Nazarzadeh, M., Ramakrishnan, R., Berge, E., Sundström, J., Kotecha, D., Woodward, M., Teo, K., Davis, B. R., Chalmers, J., Pepine, C. J., Rahimi, K., & Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. (2021). Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Medicine*, *18*(6), e1003599. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003599

244. Pires, L. V. L., Correia, V. M., Lipari, L. F. V. P., Andrade, F. A., Fernandes, F., Junior, V. M., Carvalho, M. L. P. de, Napolitano, G., Silva, E. A. da, Vilalva, K. H., Val, V. P. do, & Krieger, J. E. (2025). Exploring MYH7 in Cardiomyopathies: Genetic Drivers and Clinical Outcomes. *ABC Heart Fail Cardiomyop*, *5*(1). https://doi.org/10.36660/abchf.20240054i

245. Platonov, P. G., McNitt, S., Polonsky, B., Rosero, S. Z., & Zareba, W. (2019). Atrial Fibrillation in Long QT Syndrome by Genotype. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, *12*(10), e007213. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007213

246. Poplin, R., Chang, P.-C., Alexander, D., Schwartz, S., Colthurst, T., Ku, A., Newburger, D., Dijamco, J., Nguyen, N., Afshar, P. T., Gross, S. S., Dorfman, L., McLean, C. Y., & DePristo, M. A. (2018). A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nature Biotechnology*, *36*(10), Article 10. https://doi.org/10.1038/nbt.4235

247. Postma, A. V., van de Meerakker, J. B. A., Mathijssen, I. B., Barnett, P., Christoffels, V. M., Ilgun, A., Lam, J., Wilde, A. A. M., Lekanne Deprez, R. H., & Moorman, A. F. M. (2008). A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation Research*, *102*(11), 1433–1442. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.168294

248. Potpara, T. S., Stankovic, G. R., Beleslin, B. D., Polovina, M. M., Marinkovic, J. M., Ostojic, M. C., & Lip, G. Y. H. (2012). A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: Implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest*, *141*(2), 339–347. https://doi.org/10.1378/chest.11-0340

249. Prabhu, S., Voskoboinik, A., Kaye, D. M., & Kistler, P. M. (2017). Atrial Fibrillation and Heart Failure – Cause or Effect? *Heart, Lung and Circulation*, *26*(9), 967–974. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.117

250. Priori, S. G., Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., Bella, P. D., Giordano, U., Bloise, R., Giustetto, C., De Nardis, R., Grillo, M., Ronchetti, E., Faggiano, G., & Nastoli, J. (2002). Natural History of Brugada Syndrome. *Circulation*, *105*(11), 1342–1347. https://doi.org/10.1161/hc1102.105288

251. Providência, R., Adragão, P., de Asmundis, C., Chun, J., Chierchia, G., Defaye, P., Anselme, F., Creta, A., Lambiase, P. D., Schmidt, B., Chen, S., Cavaco, D., Hunter, R. J., Carmo, J., Combes, S., Honarbakhsh, S., Combes, N., Sousa, M. J., Jebberi, Z., … Boveda, S. (2019). Impact of Body Mass Index on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A European Observational Multicenter Study. *Journal of the American Heart Association*, *8*(20), e012253. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012253

252. Puntmann, V. O., Peker, E., Chandrashekhar, Y., & Nagel, E. (2016). T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. *Circulation Research*, *119*(2), 277–299. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307974

253. Qi, X. Y., Yeh, Y.-H., Xiao, L., Burstein, B., Maguy, A., Chartier, D., Villeneuve, L. R., Brundel, B. J. J. M., Dobrev, D., & Nattel, S. (2008). Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. *Circulation Research*, *103*(8), 845–854. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.175463

254. Rädecke K, Rheinert D, Löwen A, Wiedmann F, Diebold S, Diofano F, Weiß B, Röth R, Schmitteckert S, Clauss S, Kääb S, Just S, Schmidt C, Rappold GA, Hoffmann S. (2026). CAV1-A Susceptibility Gene for Atrial Fibrillation: The Impact of Coding and Noncoding Variants. *J Am Heart Assoc*. 15(3):e041586. doi: 10.1161/JAHA.125.041586

255. Rattanawong, P., Chenbhanich, J., Vutthikraivit, W., & Chongsathidkiet, P. (2018). A Chromosome 4q25 Variant is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Atrial Fibrillation*, *10*(6), 1666. https://doi.org/10.4022/jafib.1666

256. Reddy, V. Y., Doshi, S. K., Kar, S., Gibson, D. N., Price, M. J., Huber, K., Horton, R. P., Buchbinder, M., Neuzil, P., Gordon, N. T., Holmes, D. R., & PREVAIL and PROTECT AF Investigators. (2017). 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(24), 2964–2975. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021

257. Reddy, V. Y., Gerstenfeld, E. P., Natale, A., Whang, W., Cuoco, F. A., Patel, C., Mountantonakis, S. E., Gibson, D. N., Harding, J. D., Ellis, C. R., Ellenbogen, K. A., DeLurgio, D. B., Osorio, J., Achyutha, A. B., Schneider, C. W., Mugglin, A. S., Albrecht, E. M., Stein, K. M., Lehmann, J. W., & Mansour, M. (2023). Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *389*(18), 1660–1671. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291

258. Reza, N., Alford, R. L., Belmont, J. W., & Marston, N. (2024). The Expansion of Genetic Testing in Cardiovascular Medicine: Preparing the Cardiology Community for the Changing Landscape. *Current Cardiology Reports*, *26*(3), 135–146. https://doi.org/10.1007/s11886-023-02003-4

259. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, *17*(5), 405–424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30

260. Rivard, L., Friberg, L., Conen, D., Healey, J. S., Berge, T., Boriani, G., Brandes, A., Calkins, H., Camm, A. J., Yee Chen, L., Lluis Clua Espuny, J., Collins, R., Connolly, S., Dagres, N., Elkind, M. S. V., Engdahl, J., Field, T. S., Gersh, B. J., Glotzer, T. V., … Freedman, B. (2022). Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*, *145*(5), 392–409. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055018

261. Rivard, L., Friberg, L., Conen, D., Healey, J. S., Berge, T., Boriani, G., Brandes, A., Calkins, H., Camm, A. J., Yee Chen, L., Lluis Clua Espuny, J., Collins, R., Connolly, S., Dagres, N., Elkind, M. S. V., Engdahl, J., Field, T. S., Gersh, B. J., Glotzer, T. V., … Freedman, B. (2022). Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*, *145*(5), 392–409. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055018

262. Roselli, C., Chaffin, M. D., Weng, L.-C., Aeschbacher, S., Ahlberg, G., Albert, C. M., Almgren, P., Alonso, A., Anderson, C. D., Aragam, K. G., Arking, D. E., Barnard, J., Bartz, T. M., Benjamin, E. J., Bihlmeyer, N. A., Bis, J. C., Bloom, H. L., Boerwinkle, E., Bottinger, E. B., … Ellinor, P. T. (2018). Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nature Genetics*, *50*(9), 1225–1233. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0133-9

263. Roselli, C., Surakka, I., Olesen, M. S., Sveinbjornsson, G., Marston, N. A., Choi, S. H., Holm, H., Chaffin, M., Gudbjartsson, D., Hill, M. C., Aegisdottir, H., Albert, C. M., Alonso, A., Anderson, C. D., Arking, D. E., Arnar, D. O., Barnard, J., Benjamin, E. J., Braunwald, E., … Ellinor, P. T. (2025). Meta-analysis of genome-wide associations and polygenic risk prediction for atrial fibrillation in more than 180,000 cases. *Nature Genetics*, *57*(3), 539–547. https://doi.org/10.1038/s41588-024-02072-3

264. Rotter, M., Jaïs, P., Vergnes, M.-C., Nurden, P., Takahashi, Y., Sanders, P., Rostock, T., Hocini, M., Sacher, F., & Haïssaguerre, M. (2006). Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(6), 1231–1233. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.038

265. Ruddox, V., Sandven, I., Munkhaugen, J., Skattebu, J., Edvardsen, T., & Otterstad, J. E. (2017). Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, *24*(14), 1555–1566. https://doi.org/10.1177/2047487317715769

266. Salive, M. E. (1994). Referral bias in tertiary care: The utility of clinical epidemiology. *Mayo Clinic Proceedings*, *69*(8), 808–809. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61105-7

267. Samet, P., Bernstein, W., & Levine, S. (1965). Significance of the atrial contribution to ventricular filling. *The American Journal of Cardiology*, *15*(2), 195–202. https://doi.org/10.1016/0002-9149(65)90454-6

268. Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *74*(12), 5463–5467. https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463

269. Santhanakrishnan, R., Wang, N., Larson, M. G., Magnani, J. W., McManus, D. D., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Cheng, S., Vasan, R. S., Lee, D. S., Wang, T. J., Levy, D., Benjamin, E. J., & Ho, J. E. (2016). Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa. *Circulation*, *133*(5), 484–492. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614

270. Schmidt, A. S., Lauridsen, K. G., Møller, D. S., Christensen, P. D., Dodt, K. K., Rickers, H., Løfgren, B., & Albertsen, A. E. (2021). Anterior-Lateral Versus Anterior-Posterior Electrode Position for Cardioverting Atrial Fibrillation. *Circulation*, *144*(25), 1995–2003. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056301

271. Schmidt, A. S., Lauridsen, K. G., Torp, P., Bach, L. F., Rickers, H., & Løfgren, B. (2020). Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *European Heart Journal*, *41*(5), 626–631. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz585

272. Schnabel, R. B., Yin, X., Gona, P., Larson, M. G., Beiser, A. S., McManus, D. D., Newton-Cheh, C., Lubitz, S. A., Magnani, J. W., Ellinor, P. T., Seshadri, S., Wolf, P. A., Vasan, R. S., Benjamin, E. J., & Levy, D. (2015). 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet (London, England)*, *386*(9989), 154–162. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8

273. Schnabel, R. B., Yin, X., PhilimonGona, Larson, M. G., Beiser, A. S., McManus, D. D., Newton-Cheh, C., Lubitz, S. A., Magnani, J. W., Ellinor, P. T., SudhaSeshadri, Wolf, P. A., Vasan, R. S., Benjamin, E. J., & Levy, D. (2015). Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community. *Lancet (London, England)*, *386*(9989), 154–162. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8

274. Schneider, M. P., Hua, T. A., Böhm, M., Wachtell, K., Kjeldsen, S. E., & Schmieder, R. E. (2010). Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(21), 2299–2307. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.043

275. Schott, J.-J., Alshinawi, C., Kyndt, F., Probst, V., Hoorntje, T. M., Hulsbeek, M., Wilde, A. A. M., Escande, D., Mannens, M. M. A. M., & Le Marec, H. (1999). Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nature Genetics*, *23*(1), 20–21. https://doi.org/10.1038/12618

276. Schulman, S., Beyth, R. J., Kearon, C., & Levine, M. N. (2008). Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, *133*(6 Suppl), 257S-298S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0674

277. *Search – Health in Code*. (b.g.). Iegūts 2023. gada 25. septembrī, no https://healthincode.com/en/search/

278. Seifert, M. B., Olesen, M. S., Christophersen, I. E., Nielsen, J. B., Carlson, J., Holmqvist, F., Tveit, A., Haunsø, S., Svendsen, J. H., & Platonov, P. G. (2019). Genetic variants on chromosomes 7p31 and 12p12 are associated with abnormal atrial electrical activation in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, *24*(6), e12661. https://doi.org/10.1111/anec.12661

279. Shang, W., Li, L., Huang, S., Zeng, R., Huang, L., Ge, S., & Xu, G. (2016). Chronic Kidney Disease and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PloS One*, *11*(5), e0155581. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155581

280. Shoemaker, M. B., Husser, D., Roselli, C., Al Jazairi, M., Chrispin, J., Kühne, M., Neumann, B., Knight, S., Sun, H., Mohanty, S., Shaffer, C., Thériault, S., Rinke, L. L., Siland, J. E., Crawford, D. M., Ueberham, L., Zardkoohi, O., Büttner, P., Geelhoed, B., … Lubitz, S. (2020). Genetic Susceptibility for Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, *13*(3), e007676. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007676

281. Shrank, W. H., Patrick, A. R., & Alan Brookhart, M. (2011). Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *Journal of General Internal Medicine*, *26*(5), 546–550. https://doi.org/10.1007/s11606-010-1609-1

282. Syeda, F., Kirchhof, P., & Fabritz, L. (2017). PITX2-dependent gene regulation in atrial fibrillation and rhythm control. *The Journal of Physiology*, *595*(12), 4019–4026. https://doi.org/10.1113/JP273123

283. Simmons, M. A., & Brueckner, M. (2017). The Genetics of Congenital Heart Disease…Understanding and Improving Long Term Outcomes in Congenital Heart Disease: A Review for the General Cardiologist and Primary Care Physician. *Current opinion in pediatrics*, *29*(5), 520–528. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000538

284. Singer, D. E., Chang, Y., Borowsky, L. H., Fang, M. C., Pomernacki, N. K., Udaltsova, N., Reynolds, K., & Go, A. S. (2013). A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *Journal of the American Heart Association*, *2*(3), e000250. https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000250

285. Sinner, M. F., Tucker, N. R., Lunetta, K. L., Ozaki, K., Smith, J. G., Trompet, S., Bis, J. C., Lin, H., Chung, M. K., Nielsen, J. B., Lubitz, S. A., Krijthe, B. P., Magnani, J. W., Ye, J., Gollob, M. H., Tsunoda, T., Müller-Nurasyid, M., Lichtner, P., Peters, A., … Ellinor, P. T. (2014). Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*, *130*(15), 1225–1235. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009892

286. Själander, S., Själander, A., Svensson, P. J., & Friberg, L. (2014). Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *16*(5), 631–638. https://doi.org/10.1093/europace/eut333

287. Spracklen, T. F., Chakafana, G., Schwartz, P. J., Kotta, M.-C., Shaboodien, G., Ntusi, N. A. B., & Sliwa, K. (2021). Genetics of Peripartum Cardiomyopathy: Current Knowledge, Future Directions and Clinical Implications. *Genes*, *12*(1), 103. https://doi.org/10.3390/genes12010103

288. Squara, F., Elbaum, C., Garret, G., Liprandi, L., Scarlatti, D., Bun, S.-S., Mossaz, B., Rocher, M., Bateau, J., Moceri, P., & Ferrari, E. (2021). Active compression versus standard anterior-posterior defibrillation for external cardioversion of atrial fibrillation: A prospective randomized study. *Heart Rhythm*, *18*(3), 360–365. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.11.005

289. Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. (2017). Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*, *120*(9), 1501–1517. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732

290. Stiell, I. G., Eagles, D., Nemnom, M.-J., Brown, E., Taljaard, M., RAFF Investigators, Archambault, P. M., Birnie, D., Borgundvaag, B., Clark, G., Davis, P., Godin, D., Hohl, C. M., Mathieu, B., McRae, A. D., Mercier, E., Morris, J., Parkash, R., Perry, J. J., … Vadeboncoeur, A. (2021). Adverse Events Associated With Electrical Cardioversion in Patients With Acute Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *The Canadian Journal of Cardiology*, *37*(11), 1775–1782. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.08.018

291. Stiles, M. K., John, B., Wong, C. X., Kuklik, P., Brooks, A. G., Lau, D. H., Dimitri, H., Roberts-Thomson, K. C., Wilson, L., De Sciscio, P., Young, G. D., & Sanders, P. (2009). Paroxysmal Lone Atrial Fibrillation Is Associated With an Abnormal Atrial Substrate: Characterizing the "Second Factor". *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(14), 1182–1191. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.054

292. Tada, H., Shiffman, D., Smith, J. G., Sjögren, M., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Louie, J. Z., Catanese, J. J., Engström, G., Devlin, J. J., Kathiresan, S., & Melander, O. (2014). Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke*, *45*(10), 2856–2862. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA. 114.00 6072

293. Tayal, U., Ware, J. S., Lakdawala, N. K., Heymans, S., & Prasad, S. K. (2021). Understanding the genetics of adult-onset dilated cardiomyopathy: What a clinician needs to know. *European Heart Journal*, *42*(24), 2384–2396. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab286

294. Taniguchi, N., Miyasaka, Y., Suwa, Y., Harada, S., Nakai, E., & Shiojima, I. (2020). Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, *84*(8), 1212–1217. https://doi.org/ 10.1253/circj.CJ-20-0258

295. Tarasov, A., Vilella, A. J., Cuppen, E., Nijman, I. J., & Prins, P. (2015). Sambamba: Fast processing of NGS alignment formats. *Bioinformatics (Oxford, England)*, *31*(12), 2032–2034. https://doi.org/ 10.1093/bioinformatics/btv098

296. Teh, A. W., Kistler, P. M., Lee, G., Medi, C., Heck, P. M., Spence, S., Morton, J. B., Sanders, P., & Kalman, J. M. (2011). Electroanatomic properties of the pulmonary veins: Slowed conduction, low voltage and altered refractoriness in AF patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *22*(10), 1083–1091. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02089.x

297. Tello-Montoliu, A., Hernández-Romero, D., Sanchez-Martínez, M., Valdes, M., & Marín, F. (2015). Lone atrial fibrillation – A diagnosis of exclusion. *Current Pharmaceutical Design*, *21*(5), 544–550. https://doi.org/10.2174/1381612820666140825142206

298. Thibault, S., Ton, A.-T., Huynh, F., & Fiset, C. (2022). Connexin Lateralization Contributes to Male Susceptibility to Atrial Fibrillation. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(18), 10696. https://doi.org/10.3390/ijms231810696

299. Thorolfsdottir, R. B., Sveinbjornsson, G., Sulem, P., Helgadottir, A., Gretarsdottir, S., Benonisdottir, S., Magnusdottir, A., Davidsson, O. B., Rajamani, S., Roden, D. M., Darbar, D., Pedersen, T. R., Sabatine, M. S., Jonsdottir, I., Arnar, D. O., Thorsteinsdottir, U., Gudbjartsson, D. F., Holm, H., & Stefansson, K. (2017). A Missense Variant in PLEC Increases Risk of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(17), 2157–2168. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.005

300. *Titin Variation in Dilated Cardiomyopathy – Cardiovascular Genetics & Genomics, Imperial College London*. (b.g.). Iegūts 2023. gada 8. septembrī, no https://www.cardiodb.org/titin/titin_transcripts.php

301. Topriceanu, C.-C., Pereira, A. C., Moon, J. C., Captur, G., & Ho, C. Y. (2024). Meta-Analysis of Penetrance and Systematic Review on Transition to Disease in Genetic Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, *149*(2), 107–123. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065987

302. Towbin, J. A. (1998). The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Current Opinion in Cell Biology*, *10*(1), 131–139. https://doi.org/10.1016/s0955-0674(98)80096-3

303. Tran, N. T., Larry Klein, J., Paul Mounsey, J., Chung, E. H., Schwartz, J. D., Pursell, I., & Gehi, A. K. (2013). Lone atrial fibrillation is associated with pectus excavatum. *Heart Rhythm*, *10*(9), 1263–1269. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.010

304. Tsai, Y.-C., Phan, K., Munkholm-Larsen, S., Tian, D. H., La Meir, M., & Yan, T. D. (2015). Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, *47*(5), 847–854. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu291

305. Ulus, T., Aliyev, İ., Arslan, S., Çilingir, O., & Çolak, E. (2023). Genetic Polymorphism on Chromosome 4q25 (rs17570669) May Predict Recurrence After Successful Electrical Cardioversion in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir*, *51*(8), 550–556. https://doi.org/10.5543/tkda.2023.37679

306. Vad, O. B., Yan, Y., Denti, F., Ahlberg, G., Refsgaard, L., Bomholtz, S. H., Santos, J. L., Rasmussen, S., Haunsø, S., Svendsen, J. H., Christophersen, I. E., Schmitt, N., Olesen, M. S., & Bentzen, B. H. (2022). Whole-Exome Sequencing Implicates Neuronal Calcium Channel with Familial Atrial Fibrillation. *Frontiers in Genetics*, *13*, 806429. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.806429

307. Vad, O. B., Paludan-Müller, C., Ahlberg, G., Kalstø, S. M., Ghouse, J., Andreasen, L., Haunsø, S., Tveit, A., Sajadieh, A., Christophersen, I. E., Svendsen, J. H., & Olesen, M. S. (2020). Loss-of-Function Variants in Cytoskeletal Genes Are Associated with Early-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(2), 372. https://doi.org/10.3390/jcm9020372

308. Van Gelder, I. C., Rienstra, M., Bunting, K. V., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M.-L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., Schnabel, R. B., … Kuchkarov, H. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *45*(36), 3314–3414. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176

309. van Wijk, S. W., Su, W., Wijdeveld, L. F. J. M., Ramos, K. S., & Brundel, B. J. J. M. (2022). Cytoskeletal Protein Variants Driving Atrial Fibrillation: Potential Mechanisms of Action. *Cells*, *11*(3), 416. https://doi.org/10.3390/cells11030416

310. Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J., & Levy, D. (1994). Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, *89*(2), 724–730. https://doi.org/10.1161/01.cir.89.2.724

311. Vilches, S., Fontana, M., Gonzalez-Lopez, E., Mitrani, L., Saturi, G., Renju, M., Griffin, J. M., Caponetti, A., Gnanasampanthan, S., De Los Santos, J., Gagliardi, C., Rivas, A., Dominguez, F., Longhi, S., Rapezzi, C., Maurer, M. S., Gillmore, J., & Garcia-Pavia, P. (2022). Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*, *24*(8), 1387–1396. https://doi.org/10.1002/ejhf.2566

312. Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics*, *101*(1), 5–22. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005

313. Viviani Anselmi, C., Novelli, V., Roncarati, R., Malovini, A., Bellazzi, R., Bronzini, R., Marchese, G., Condorelli, G., Montenero, A. S., & Puca, A. A. (2008). Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population. *Heart (British Cardiac Society)*, *94*(11), 1394–1396. https://doi.org/10.1136/hrt.2008.148544

314. Voigt, N., Heijman, J., Wang, Q., Chiang, D. Y., Li, N., Karck, M., Wehrens, X. H. T., Nattel, S., & Dobrev, D. (2014). Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, *129*(2), 145–156. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641

315. Volonte, D., & Galbiati, F. (2020). Caveolin-1, a master regulator of cellular senescence. *Cancer metastasis reviews*, *39*(2), 397–414. https://doi.org/10.1007/s10555-020-09875-w

316. Voskoboinik, A., Kalman, J. M., De Silva, A., Nicholls, T., Costello, B., Nanayakkara, S., Prabhu, S., Stub, D., Azzopardi, S., Vizi, D., Wong, G., Nalliah, C., Sugumar, H., Wong, M., Kotschet, E., Kaye, D., Taylor, A. J., & Kistler, P. M. (2020). Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, *382*(1), 20–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591

317. Wang, P., Xie, H., Xiao, X., Wang, H., Wang, Y., & Liu, S. (2025). Functional characterization of SOX5 variant causing Lamb-Shaffer syndrome and literature review of variants in the SOX5 gene. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *20*(1), 300. https://doi.org/10.1186/s13023-025-03829-7

318. Wang, Q., Curran, M. E., Splawski, I., Burn, T. C., Millholland, J. M., VanRaay, T. J., Shen, J., Timothy, K. W., Vincent, G. M., de Jager, T., Schwartz, P. J., Toubin, J. A., Moss, A. J., Atkinson, D. L., Landes, G. M., Connors, T. D., & Keating, M. T. (1996). Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genetics*, *12*(1), 17–23. https://doi.org/10.1038/ng0196-17

319. Ware, J. S., Amor-Salamanca, A., Tayal, U., Govind, R., Serrano, I., Salazar-Mendiguchía, J., García-Pinilla, J. M., Pascual-Figal, D. A., Nuñez, J., Guzzo-Merello, G., Gonzalez-Vioque, E., Bardaji, A., Manito, N., López-Garrido, M. A., Padron-Barthe, L., Edwards, E., Whiffin, N., Walsh, R., Buchan, R. J., … Garcia-Pavia, P. (2018). Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(20), 2293–2302. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462

320. Ware, J. S., & Cook, S. A. (2018). Role of titin in cardiomyopathy: From DNA variants to patient stratification. *Nature Reviews Cardiology*, *15*(4), 241–252. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.190

321. Ware, S. M., Wilkinson, J. D., Tariq, M., Schubert, J. A., Sridhar, A., Colan, S. D., Shi, L., Canter, C. E., Hsu, D. T., Webber, S. A., Dodd, D. A., Everitt, M. D., Kantor, P. F., Addonizio, L. J., Jefferies, J. L., Rossano, J. W., Pahl, E., Rusconi, P., Chung, W. K., … Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. (2021). Genetic Causes of Cardiomyopathy in Children: First Results From the Pediatric Cardiomyopathy Genes Study. *Journal of the American Heart Association*, *10*(9), e017731. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017731

322. Watanabe, E., Arakawa, T., Uchiyama, T., Kodama, I., & Hishida, H. (2006). High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *International Journal of Cardiology*, *108*(3), 346–353. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.05.021

323. Weber, C., Hung, J., Hickling, S., Li, I., McQuillan, B., & Briffa, T. (2019). Drivers of hospitalisation trends for non-valvular atrial fibrillation in Western Australia, 2000-2013. *International Journal of Cardiology*, *276*, 273–277. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.047

324. Weeke, P., Muhammad, R., Delaney, J. T., Shaffer, C., Mosley, J. D., Blair, M., Short, L., Stubblefield, T., Roden, D. M., Darbar, D., & National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) GO Exome Sequencing Project. (2014). Whole-exome sequencing in familial atrial fibrillation. *European Heart Journal*, *35*(36), 2477–2483. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu156

325. Wei, Y., Wang, L., Lin, C., Xie, Y., Bao, Y., Luo, Q., & Zhang, N. (2021). Association between the rs2106261 polymorphism in the zinc finger homeobox 3 gene and risk of atrial fibrillation: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, *100*(49), e27749. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027749

326. Wendel, B., Reinhard, R., Wachtendorf, U., Zacharzowsky, U. B., Osterziel, K. J., Schulte, H. D., Haase, H., Hoehe, M. R., & Morano, I. (2000). The human beta-myosin heavy chain gene: Sequence diversity and functional characteristics of the protein. *Journal of Cellular Biochemistry*, *79*(4), 566–575.

327. Whiffin, N., Minikel, E., Walsh, R., O'Donnell-Luria, A. H., Karczewski, K., Ing, A. Y., Barton, P. J. R., Funke, B., Cook, S. A., MacArthur, D., & Ware, J. S. (2017). Using high-resolution variant frequencies to empower clinical genome interpretation. *Genetics in Medicine*, *19*(10), 1151–1158. https://doi.org/10.1038/gim.2017.26

328. Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, *92*(7), 1954–1968. https://doi.org/10.1161/01.cir.92.7.1954

329. Wilber, D. J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A., Macle, L., Daoud, E. G., Calkins, H., Hall, B., Reddy, V., Augello, G., Reynolds, M. R., Vinekar, C., Liu, C. Y., Berry, S. M., Berry, D. A., & ThermoCool AF Trial Investigators. (2010). Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA*, *303*(4), 333–340. https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029

330. Wilde, A. A. M., Semsarian, C., Márquez, M. F., Sepehri Shamloo, A., Ackerman, M. J., Ashley, E. A., Sternick, E. B., Barajas-Martinez, H., Behr, E. R., Bezzina, C. R., Breckpot, J., Charron, P., Chockalingam, P., Crotti, L., Gollob, M. H., Lubitz, S., Makita, N., Ohno, S., Ortiz-Genga, M., … ESC Scientific Document Group. (2022). European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *EP Europace*, euac030. https://doi.org/10.1093/europace/euac030

331. Williams, K., Carson, J., & Lo, C. (2019). Genetics of Congenital Heart Disease. *Biomolecules*, *9*(12), 879. https://doi.org/10.3390/biom9120879

332. Wyse, D. G., Van Gelder, I. C., Ellinor, P. T., Go, A. S., Kalman, J. M., Narayan, S. M., Nattel, S., Schotten, U., & Rienstra, M. (2014). Lone Atrial Fibrillation: Does It Exist? A "White Paper" of the Journal of the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(17), 1715–1723. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.023

333. Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*, *22*(8), 983–988. https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983

334. Wong, G. R., Nalliah, C. J., Lee, G., Voskoboinik, A., Prabhu, S., Parameswaran, R., Sugumar, H., Anderson, R. D., Ling, L.-H., McLellan, A., Johnson, R., Sanders, P., Kistler, P. M., Fatkin, D., & Kalman, J. M. (2020). Genetic Susceptibility to Atrial Fibrillation Is Associated With Atrial Electrical Remodeling and Adverse Post-Ablation Outcome. *JACC. Clinical Electrophysiology*, *6*(12), 1509–1521. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.05.031

335. Wozakowska-Kapłon, B., Bartkowiak, R., Grabowska, U., & Janiszewska, G. (2010). B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation – Clinical significance. *Kardiologia Polska*, *68*(7), 781–786.

336. Xie, W.-H., Chang, C., Xu, Y.-J., Li, R.-G., Qu, X.-K., Fang, W.-Y., Liu, X., & Yang, Y.-Q. (2013). Prevalence and spectrum of Nkx2.5 mutations associated with idiopathic atrial fibrillation. *Clinics*, *68*(6), 777–784. https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)09

337. Yamada, N., Asano, Y., Fujita, M., Yamazaki, S., Inanobe, A., Matsuura, N., Kobayashi, H., Ohno, S., Ebana, Y., Tsukamoto, O., Ishino, S., Takuwa, A., Kioka, H., Yamashita, T., Hashimoto, N., Zankov, D. P., Shimizu, A., Asakura, M., Asanuma, H., … Takashima, S. (2019). Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. *Circulation*, *139*(18), 2157–2169. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761

338. Yaman, B., Cerit, L., Günsel, H. K., Cerit, Z., Usalp, S., Yüksek, Ü., Coşkun, U., Duygu, H., & Akpınar, O. (2020). Is there any Link Between Vitamin D and Recurrence of Atrial Fibrillation after Cardioversion? *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, *35*(2), 191–197. https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0166

339. Yao, S., Chu, J., Chen, K., Tang, M., Fang, P., Wang, F., & Zhang, S. (2009). Inflammation in Lone Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology*, *32*(2), 94–98. https://doi.org/10.1002/clc.20290

340. Yeung, C., Enriquez, A., Suarez-Fuster, L., & Baranchuk, A. (2019). Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *EP Europace*, *21*(1), 22–32. https://doi.org/10.1093/europace/euy064

341. Yoneda, Z. T., Anderson, K. C., Quintana, J. A., O'Neill, M. J., Sims, R. A., Glazer, A. M., Shaffer, C. M., Crawford, D. M., Stricker, T., Ye, F., Wells, Q., Stevenson, L. W., Michaud, G. F., Darbar, D., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Roden, D. M., & Shoemaker, M. B. (2021). Early-Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes. *JAMA Cardiology*, *6*(12), 1371–1379. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3370

342. Yue, L., Feng, J., Gaspo, R., Li, G. R., Wang, Z., & Nattel, S. (1997). Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circulation Research*, *81*(4), 512–525. https://doi.org/10.1161/01.res.81.4.512

343. Zafrir, B., Lund, L. H., Laroche, C., Ruschitzka, F., Crespo-Leiro, M. G., Coats, A. J. S., Anker, S. D., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Maggioni, A. P., De Mora Martin, M., Polonski, L., Silva-Cardoso, J., Amir, O., & ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. (2018). Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Heart Journal*, *39*(48), 4277–4284. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626

344. Zellerhoff, S., Pistulli, R., Mönnig, G., Hinterseer, M., Beckmann, B.-M., Köbe, J., Steinbeck, G., Kääb, S., Haverkamp, W., Fabritz, L., Gradaus, R., Breithardt, G., Schulze-Bahr, E., Böcker, D., & Kirchhof, P. (2009). Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: A nested case control study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *20*(4), 401–407. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01339.x

345. Zhang, D., Ma, Y., Xu, J., & Yi, F. (2022). Association between obstructive sleep apnea (OSA) and atrial fibrillation (AF): A dose-response meta-analysis. *Medicine*, *101*(30), e29443. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000029443

346. Zhang, D.-L., Qiu, X.-B., Li, N., Ding, Y.-Y., Yang, C.-X., Ke, Z.-P., Xu, Y.-J., & Yang, Y.-Q. (2026). Discovery of SOX5 as a New Causative Gene for Atrial Fibrillation. *Diagnostics*, *16*(1), 59. https://doi.org/10.3390/diagnostics16010059

347. Zhang, J., & Zhao, H. (2023). eQTL studies: From bulk tissues to single cells. *Journal of Genetics and Genomics = Yi Chuan Xue Bao*, *50*(12), 925–933. https://doi.org/10.1016/j.jgg.2023.05.003

348. Zhang, M., Wang, H., Wang, X., Bie, M., Lu, K., & Xiao, H. (2020). MG53/CAV1 regulates transforming growth factor-β1 signaling-induced atrial fibrosis in atrial fibrillation. *Cell Cycle*, *19*(20), 2734–2744. https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1827183

349. Zhang, S., Cui, Y., Li, J., Tian, H., Yun, Y., Zhou, X., Fang, H., Zhang, H., Zou, C., & Ma, X. (2022). Concomitant transcatheter occlusion versus thoracoscopic surgical clipping for left atrial appendage in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*, 970847. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.970847

350. Zhang, S., Wilson, J., Madani, M., Feld, G., & Greenberg, B. (2018). Atrial Arrhythmias and Extensive Left Atrial Fibrosis as the Initial Presentation of MYH7 Gene Mutation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *4*(11), 1488–1490. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.07.016

351. Zhang, Z., Li, L., Hu, Z., Zhou, L., Zhang, Z., Xiong, Y., & Yao, Y. (2023). Causal effects between atrial fibrillation and heart failure: Evidence from a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Medical Genomics*, *16*(1), 187. https://doi.org/10.1186/s12920-023-01606-8

352. Zhou, H., Ji, Y., Sun, L., Wang, Z., Jin, S., Wang, S., Yang, C., Yin, D., & Li, J. (2024). Exploring the causal relationships and mediating factors between depression, anxiety, panic, and atrial fibrillation: A multivariable Mendelian randomization study. *Journal of Affective Disorders*, *349*, 635–645. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.061

353. Zhu, W., Wu, Z., Dong, Y., Lip, G. Y. H., & Liu, C. (2022). Effectiveness of early rhythm control in improving clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, *20*(1), 340. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02545-4

354. Zlotogora, J. (2003). Penetrance and expressivity in the molecular age. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *5*(5), 347–352. https://doi.org/10.1097/01.gim.0000086478.87623.69

355. Zodanu, G. K. E., Hwang, J. H., Mudery, J., Sisniega, C., Kang, X., Wang, L.-K., Barsegian, A., Biniwale, R. M., Si, M.-S., Halnon, N. J., UCLA Congenital Heart Defects-BioCore Faculty, Grody, W. W., Satou, G. M., Van Arsdell, G. S., Nelson, S. F., & Touma, M. (2025). Whole-Exome Sequencing Identifies Novel GATA5/6 Variants in Right-Sided Congenital Heart Defects. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(5), 2115. https://doi.org/10.3390/ijms26052115

356. Zuin, M., Malagù, M., Vitali, F., Balla, C., De Raffele, M., Ferrari, R., Boriani, G., & Bertini, M. (2024). Trends in atrial fibrillation-related mortality in Europe, 2008-2019. *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*, *10*(5), 467–478. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae007

# Pateicības

Vislielākā pateicība manas promocijas darba vadītājai Dr. med. Lindai Gailītei par nenogurstoši sniegto atbalstu un palīdzību visos darba izstrādes posmos, par apmācību molekulārās ģenētikas jomā un par iespēju realizēt savas idejas, veicot pētniecisko darbu Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā.

Sirsnīga pateicība manam otajam promocijas darba vadītājam Dr. med. prof. Oskaram Kalējam par viediem padomiem, atbalstu grūtajos brīžos un ticību man un maniem spēkiem.

Īpaša pateicība manam draugam un kolēģim Dr. med. Dmitrijam Rotam par motivējošiem vārdiem īstajā brīdī, apmācību molekulāras ģenētiskas jomā un svaigu radošu skatījumu uz zinātniskām problēmām, ar kuru Tu vienmēr esi gatavs dalīties.

Izsāku pateicību maniem kolēģiem Dr. Arturam Uzaram, Dr. Ludmilai Streļčai, Dr. Inai Audžei, Dr. Jekaterinai Isakovai, Dr. med. Baibai Vilnei un Kristīnei Vīksnei par palīdzību pētījuma datu iegūšanā un apstrādē.

Sirsnīga pateicība manai ģimenei, īpaši manam vīram Kārlim Griķim par uzmundrinājumu, atbalstu un nesatricināmu motivāciju.

Paldies pacientiem un viņu ģimenēm, jo bez Jūsu iesaistes pētījums nebūtu iespējams.

# Pielikumi

**Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledžas**
**(*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*)**
**kritēriji ģenētisko variantu interpretācijai**

| **Kritēriji, lai klasificētu variantu kā patogēnu** | |
|---|---|
| Ļoti nozīmīgs patogenitātes pierādījums | |
| PVS1 | Nonsense, lasīšanas rāmja nobīdes variants, kanoniskus splaisinga vietu (+/- 1 vai 2) vai starta kodona varianti, vai eksonu delēcija gēnā, kur funkcijas zudums ir zināms slimības mehānisms |
| Nozīmīgs patogenitātes pierādījums | |
| PS1 | Aminoskābes nomaiņa ir identiska jau zināmam patogēnam variantam neatkarīgi no nukleotīdu maiņas |
| PS2 | *De novo* variants (apstiprināts no mātes un tēva puses) pacientam ar slimību un bez ģimenes anamnēzes |
| PS3 | Funkcionālie pētījumi *in vitro* vai *in vivo* apstiprina bojājošu efektu uz gēnu vai gēna produktu |
| PS4 | Varianta prevalence starp slimības skartajiem indivīdiem ir nozīmīgi lielāka nekā kontroles populācijā |
| Vidēji nozīmīgs patogenitātes pierādījums | |
| PM1 | Variants atrodas reģionā, kurā bieži aprakstīti patogēni varianti vai zināmā funkcionālajā domēnā, kurā nav labdabīgu variantu |
| PM2 | Nav kontroles grupā (recesīvo slimību gadījumā ļoti reti sastopams), balstoties uz *Exome Sequencing Project, 1000 Genomes* vai *ExAC* datiem. |
| PM3 | Recesīvu slimību gadījumā atrodas *trans* pozīcijā ar patogēnu variantu |
| PM4 | Varianta dēļ mainās proteīna garums (*in-frame* delēcijas/insercijas vai *stop-loss* variantu gadījumā |
| PM5 | Jauns missense variants tajā pašā pozīcijā, kur cita aminoskābes nomaiņa jau atzīta par patogēnu |
| PM6 | *De novo*, variants bez maternitātes un paternitātes apstiprinājuma. |
| Patogenitāti atbalstošie kritēriji | |
| PP1 | Kosegregācija vairākiem ģimenes locekļiem ar fenotipu, ja gēnam ir zināma asociācija ar to |
| PP2 | Missense variants gēnā ar maz zināmu labdabīgu missense variantu, ja missense variants ir zināms slimības mehānisms |
| PP3 | Vairāki paredzēšanas algoritmi apstiprina bojājošo efektu uz gēnu vai gēna produktu |
| PP4 | Pacienta fenotips vai ģimenes anamnēze ir ļoti specifiska konkrētā gēna izraisītai slimībai |
| PP5 | Uzticams avots klasificē variantu kā patogēnu, bet pierādījumi nav pieejami laboratorijai, lai veiktu neatkarīgu analīzi |

| **Kritēriji, lai klasificētu variantu kā labdabīgu** | |
|---|---|
| Vienīgais pietiekošs kritērijs | |
| BA1 | Alēles biežums ir vairāk nekā pieci procenti *Exome Sequencing Project, 1000 Genomes* vai *ExAC* datubāzēs |
| Nozīmīgs pierādījums, ka variants ir labdabīgs | |
| BS1 | Alēļu biežums ir lielāks par paredzamo |
| BS2 | Variants novērots veselam indivīdam recesīvo, dominanto vai ar X hromosomu saistīto slimību gadījumā ar pilnu penetranci visos vecumos |
| BS3 | *In vitro* vai *in vivo* pētījumi pierāda, ka variantam nav bojājošu efektu uz proteīna funkciju vai splaisingu |
| BS4 | Nav segregācijas ģimenē |
| Kritēriji, kas atbalsta to, ka variants ir labdabīgs | |
| BP1 | Missense variants gēnā, kurā primāri gēna garumu ietekmējošie varianti izraisa slimību |
| BP2 | Novērots *trans* pozīcijā ar patogēnu variantu slimībai ar pilnu penetranci vai *cis* pozīcijā ar patogēnu variantu jebkurā iedzimšanas tipā |
| BP3 | *In-frame* delēcijas/insercijas reģionā, kuram nav zināma funkcija |
| BP4 | Vairāki paredzēšanas algoritmi neapstiprina bojājošo efektu uz gēnu vai gēna produktu |
| BP5 | Variants identificēts citam indivīdam ar alternatīvu molekulāru slimības pamatu |
| BP6 | Uzticams avots klasificē variantu kā labdabīgu, bet pierādījumi nav pieejami laboratorijai, lai veiktu neatkarīgo analīzi |
| BP7 | Sinonīms variants, kuram splaisingu paredzošie algoritmi neparedz ietekmi uz splaisingu vai jaunas splaisinga vietas izveidi un nukleotīds nav saglabāts |

2. pielikums

**ACMG kritēriju kombinācijas nosacījumi**

| | |
|---|---|
| Patogēns variants | 1 PVS1 kritērijs un<br>≥1 PS1-PS4 vai<br>≥2 PM1-PM6 vai<br>1 PM1-PM6 un 1 PP1-PP5 vai<br>≥2PP1-PP5 |
| | ≥2 PS1-PS4 |
| | 1 PS1-PS4 un<br>≥3 PM1-PM6 vai<br>2 PM1-PM6 un ≥2 PP1-PP5 vai<br>1 PM1-PM6 un ≥4 PP1-PP5 |
| Ticami patogēns variants | 1 PVS1 un 1 PM1-PM6 |
| | 1 PS1-PS4 un 1-2 PM1-PM6 |
| | 1 PS1-PS4 un ≥2 PP1-PP5 |
| | ≥3 PM1-PM6 |
| | 2 PM1-PM6 un ≥2 PP1-PP5 |
| | 1 PM1-PM6 un ≥4 PP1-PP5 |
| Labdabīgs variants | BA1 |
| | ≥2 BS1-BS4 |
| Ticami labdabīgs variants | 1 BS1-BS4 un 1 BP1-BP7 |
| | ≥1 BP1-BP7 |

**Centrālās medicīnas ētikas komitejas atļauja**

# Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālr. 67876182 • Fakss 67876071 • E-pasts: vm@vm.gov.lv

Rīgā

09.05.2016. Nr.1/16-05-09

Rīgas Stradiņa Universitātes
Molekulārās Ģenētikas
Zinātniskajai laboratorijai

*Atzinums par pētījuma pieteikumu „Elektrokardioversijas efektivitāti nosakošie faktori pacientiem ar mirdzaritmiju"*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2016.gada 31.martā ir izskatījusi Rīgas Stradiņa Universitātes Molekulārās Ģenētikas Zinātniskās laboratorijas iesniegto pētījuma pieteikumu *„Elektrokardioversijas efektivitāti nosakošie faktori pacientiem ar mirdzaritmiju"*.

Pamatojoties uz Centrālās medicīnas ētikas komitejas 2016.gada 31.marta sēdes protokola Nr.2016-2 punktu Nr.4 un iesniegtajiem pētījuma pieteikuma pildinājumiem, tiek izsniegts atzinums, ka Rīgas Stradiņa Universitātes Molekulārās Ģenētikas Zinātniskās laboratorijas pētījums *„Elektrokardioversijas efektivitāti nosakošie faktori pacientiem ar mirdzaritmiju"* nav pretrunā ar bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas
komitejas priekšsēdētāja E.Pole

Strautiņš, 67876190
Edgars.Strautins@vm.gov.lv

**Centrālās medicīnas ētikas komitejas atļauja**

# Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālr. 67876182 • Fakss 67876071 • E-pasts pasts@vm.gov.lv, www.vm.gov.lv

Rīgā

20.01.2023 Nr. 01-29.1.2/312
Uz 03.01.2023 Nr. _____

Rīgas Stradiņa universitātes
Molekulārās ģenētikas zinātniskās laboratorijai
Linda.Gailite@rsu.lv

*Par atļaujas saņemšanu pētījumam "Pārmantoto un iedzimto kardiovaskulāro slimību ģenētiskā analīze"*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja izskatīja Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorijas 2023.gada 3.janvāra pieteikumu „*Pārmantoto un iedzimto kardiovaskulāro slimību ģenētiskā analīze*" (reģistrēts Veselības ministrijā 2023.gada 3.janvārī Nr.92).

Atbilstoši Centrālā medicīnas ētikas komitejas 2023.gada 10.janvāra sēdes protokola Nr.2023-1 II.daļas "*JAUNIE IESNIEGUMI*" 4.punktam tiek sniegts atzinums, ka pētījums nav pretrunā bioētikas normām.

Vienlaikus aicinām koriģēt pētījuma dalībnieka informētās piekrišanas formu, ņemot vērā ģenētisko datu identificējamību, konkretizēt informāciju par starptautiskajām datu bāzēm, kurās tiek dota atļauja ievietot datus, kā arī teikumā "*Atļauju veikt arī citu zinātnisko projektu ietvaros, kas ir saņēmuši atbilstošus institucionālos atzinumus*" aizstāt vārdus "*institucionālos atzinumus*" ar vārdiem "*neatkarīgas ētikas komitejas atzinumu*".

Centrālās medicīnas ētikas
komitejas priekšsēdētājs (paraksts*) V. Sīlis

Kristīne Kalniņa 67876116
kristine.kalnina@vm.gov.lv

*Dokuments ir parakstīts ar drošu elektronisko parakstu un satur laika zīmogu

5. pielikums

**Gēnu donora piekrišanas dokuments**

Esmu iepazinies ar rakstisku informāciju par ģenētiskās izpētes projekta "Elektrokardioversijas efektivitāti nosakošie faktori pacientiem ar mirdzaritmiju" mērķi, saturu un iespējamiem riskiem. Uz visiem maniem jautājumiem esmu saņēmis saprotamas un izsmeļošas atbildes. Man bija pitiekami daudz laika, lai pārdomātu savu lēmumu piekrist kļūt par gēnu donoru.

Esmu informēts, ka man būs tiesības / nebūs tiesību (nevajadzīgo izsvītrot) iepazīties ar datiem, kas par mani tiks iegūti un glabāti pēc ģenētiskās izpētes. Apzinos, ka man nebūs tiesību pieprasīt maksu par audu paraugu nodošanu, mana veselības stāvokļa aprakstu, kā arī par izpētes rezultātu izmantošanu.

Mana genoma izpētes apjomu (vajadzīgo atzīmēt):

□ Neierobežoju

□ Ierobežoju līdz noteiktam apjomam (norādīt izpētes ierobežojumu)

Manu audu paraugu un veselības stāvokļa aprakstu nosūtīšanu ģenētiskajai izpētei ārpus Latvijas (vajadzīgo atzīmēt):

□ Atļauju

□ Aizliedzu

Apliecinu, ka piekrītu piedalīties ģenētiskās izpētes projektā "Elektrokardioversijas efektivitāti nosakošie faktori pacientiem ar mirdzaritmiju" brīvprātīgi bez maksas. Piekrītu, ka ģenētiskajai izpētei tiek ņemti mani audu paraugi un sastādīts veselības stāvokļa apraksts. Apzinos, ka jebkurā brīdī bez paskaidrojumiem varu atsaukt savu piekrišanu. Šādā gadījumā manu audu paraugi, veselības stāvokļa aprakts un jebkura ar personas identificēšanu saistīta informācijas tiek iznīcināta.

Gēnu donors

Vārds, uzvārds (drukātiem burtiem)_____

Personas kods_____

Adrese_____

Datums_____

Paraksts_____

Gēnu pētnieks (pilnvarotā persona)

Vārds, uzvārds (drukātiem burtiem)_____

Personas kods_____

Adrese_____

Datums_____

Paraksts_____

Aizpildīšanas vietas nosaukums_____

Reģistrācijas numurs_____

6. pielikums

**Pacientu piekrišanas forma krievu valodā**

Я ознакомился/-ась с информацией, которую мне предоставили об исследовании “Факторы, влияющие на эффективность электрокардиоверсии у пациентов с мерцательной аритмией” / “Elektrokardioversijas efektivitāti nosakošie faktori pacientiem ar mirdzaritmiju”. На все мои вопросы я получил/-а понятные и исчерпывающие ответы. У меня было достаточно времени, что бы обдумать и принять решение.

Я проинформарован/-а о том, что у меня будет/не будет (ненужное вычеркнуть) возможность ознакомиться с данными, которые будут получены после генетического анализа моего биологического материала. Я понимаю, что у меня не будет права просить вознаграждение за сдачу образца крови, сбор информации о состоянии моего здоровья и использование результатов исследования.

Дополнение, обновление и проверку описания моего состояния здоровья в базе данных (отметить верное):

□Разрешаю

□Запрещаю

Объем исследования моего генома (верное отметить):

□ Неограничиваю

□ Ограничиваю (Укажите объем ограничения):

Отправку за границу образцов моих тканей и описания состояния здоровья для генетического исследования (верное отметить):

□ Разрешаю

□ Запрещаю

Если, исследуя мой геном, будет обнаружена ранее неизвестная мне информация об угрозе моему здоровью, или здоровью моих родственников, то я (верное отметить):

□ Согласен, что мне сообщат эту информацию

□ Согласен, что мне сообщат эту информацию только в том случае, если риск возможно предотвратить

□ Не хочу что бы мне сообщали эту иформацию

Подтверждаю добровольное согласие на участие в проекте “Факторы, влияющие на эффективность электрокардиоверсии у пациентов с мерцательной аритмией” / “Elektrokardioversijas efektivitāti nosakošie faktori pacientiem ar mirdzaritmiju”. Согласен/-на сдать образец крови для генетического анализа и составить описание состояния моего здоровья. Осознаю что в любое время, без объяснения причин могу отозвать свое согласие. В этом случае образцы моих тканей, описание состояния здоровья и любая информация, идентифицирующая мою личность, будет уничтожена.

Донор генов

Имя, фамилия_____

Персональный код_____

Адрес_____

Дата_____

Подпись_____

Исследователь генома (доверенная личность)

Имя, фамилия_____

Персональный код_____

Адрес_____

Дата_____

Подпись_____

Место заполнения_____

Регистрационный номер_____

**Pacientu atlases kritēriji no *UK Biobank* datubāzes**

| | |
|---|---|
| Iekļaušanas SSK-10 kodi | I48, I48.0, I48.1, I48.2, I48.9 |
| Izslēgšanas SSK-10 kodi | I20, I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, I21, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I21.X, I22, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9<br>I23, I23.0, I23.1, I23.2, I23.3, I23.4, I23.5, I23.6, I23.8, I24, I24.0, I24.1, I24.8, I24.9, I25, I25.0, I25.1, I25.2, I25.3, I25.4, I25.5, I25.6, I25.8, I25.9, Z95.1, Z95.5, Z95.8, Z95.9, I10, I11, I11.0, I11.9, I12, I12.0, I12.9, I13, I13.0, I13.1, I13.2, I13.9, I15, I15.0, I15.1, I15.2, I15.8, I15.9, I01.0, I01.1, I01.2, I01.8, I01.9, I02.0, I029, I05, I05.0, I05.1, I05.2, I05.8, I05.9, I06.0, I06.1, I06.2<br>I06.8, I06.9, I07, I07.0, I07.1, I07.2, I07.8, I07.9, I08, I08.0, I08.1, I08.2, I08.3, I08.8, I08.9, I09, I09.0, I09.1, I09.2, I09.8, I09.9, I33, I33.0, I33.9, I34, I34.0, I34.1, I34.2, I34.8, I34.9, I35, I35.0, I35.1, I35.2, I35.8, I35.9, I36, I36.0, I36.1, I36.2, I36.8, I36.9, I37, I37.0, I37.1, I37.2, I37.8, I37.9, I38, I39, I39.0, I39.1, I39.2, I39.3, I39.4, I39.8, Z95, Z95.2, Z95.3, Z95.4, I43, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I42, I42.0, I42.1, I42.2, I42.3, I42.4, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I40, I40.0, I40.1, I40.8, I40.9, I41, I41.0, I41.1, I41.2, I41.8, I50, I50.0, I50.1, I50.9, I51.0, I51.1, I51.2, Q20, Q20.0, Q20.1, Q20.2, Q20.3, Q20.4, Q20.5, Q20.6, Q20.8, Q20.9, Q21, Q21.0, Q21.1, Q21.2, Q21.3, Q21.4, Q21.8, Q21.9, Q22, Q22.0, Q22.1, Q22.2, Q22.3, Q22.4, Q22.5, Q22.6, Q22.8, Q22.9, Q23, Q23.0, Q23.1, Q23.2, Q23.3, Q23.4, Q23.8, Q23.9, Q24, Q24.0, Q24.1, Q24.2, Q24.3, Q24.4, Q24.5, Q24.6, Q24.8, Q24.9, Q25, Q25.0, Q25.1, Q25.2, Q25.3, Q25.4, Q25.5, Q25.6, Q25.7, Q25.8, E10, E10.0, E10.1, E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.6, E10.7, E10.8, E10.9, E11, E11.0, E11.1, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9, E12, E12.0, E12.1, E12.2, E12.3, E12.4, E12.5, E12.6, E12.7, E12.8, E12.9, E13, E13.0, E13.1, E13.2, E13.3, E13.4, E13.5, E13.6, E13.7, E13.8, E13.9, E14, E14.0, E14.1, E14.2, E14.3, E14.4, E14.5, E14.6, E14.7, E14.8, E14.9, E00.9, E01, E01.0, E01.1, E01.2, E01.8, E02, E03, E03.0, E03.1, E03.2, E03.3, E03.4, E03.5, E03.8, E03.9, E04, E04.0, E04.1, E04.2, E04.8, E04.9, E05, E05.0, E05.1, E05.2, E05.3, E05.4, E05.5, E05.8, E05.9, E06, E06.0, E06.1, E06.2, E06.3, E06.4, E06.5, E06.9, E07, E07.0, E07.1, E07.8, E07.9, J41, J410, J41.0, J41.1, J41.8, J42, J43, J43.0, J431, J43.1, J43.2, J43.8, J43.8, J43.9, J44, J44.0, J44.1, J44.8, J44.9, J45, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J46, G47.3, N18, N18.0, N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.8, N18.9, N19, M30<br>M30.0, M30.1, M30.2, M30.3, M30.8, M31, M31.0, M31.1, M31.2, M31.3, M31.4, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8, M31.9, M32, M32.0, M32.1, M32.8, M32.9, M32.90, M33, M33.0, M33.1, M33.2, M33.9, M34, M34.0, M34.1, M34.2, M34.8, M34.9, M35, M35.0, M35.1, M35.2, M35.3, M35.4, M35.5, M35.6, M35.8, M35.9, M35.99, M36, M36.0, M36.1, M36.2, M36.3, M36.4, M36.8, M45, M45.X0, M45.X1, M45.X2, M45.X3, M45.X4, M45.X5, M45.X6, M45.X7, M45.X8, M45.X9, F10, F10.0, F10.1, F10.2, F10.3, F10.4, F10.5, F10.6, F10.7, F10.8, F10.9, G31.2, G62.1, I42.6, K29.2, K70, K70.1, K70.2, K70.3, K70.4, K70.9, K86.0, T51.0 |

| | |
|---|---|
| Izslēgšanas OPCS kodi | K40, K40.1, K40.2, K40.3, K40.4, K40.8, K40.9, K41, K41.1, K41.2, K41.3, K41.4, K41.8, K41.9, K43, K43.1, K43.2, K43.3, K43.4, K43.8, K43.9, K44, K44.1, K44.2, K44.8, K44.9, K45, K45.1, K45.2, K45.3, K45.4, K45.5, K45.6, K45.8, K45.9, K46, K46.1, K46.2, K46.3, K46.4, K46.5, K46.8, K46.9, K75.1, K75.2, K75.3, K75.4, K75.8, K75.9, K25.1, K25.2, K25.3, K25.4, K25.5, K25.8, K25.9, K26, K26.1, K26.2, K26.3, K26.4, K26.5, K26.8, K26.9, K27, K27.1, K27.2, K27.3, K27.4, K27.5, K27.6, K27.8, K27.9, K28, K28.1, K28.2, K28.3, K28.4, K28.5, K28.8, K28.9, K29, K29.1, K29.2, K29.3, K29.4, K29.5, K29.6, K29.7, K29.8, K29.9, K30, K30.1, K30.2, K30.3, K30.4, K30.5, K30.8, K30.9, K31, K31.1, K31.2, K31.3, K31.4, K31.5, K31.8, K31.9, K32, K32.1, K32.2, K32.3, K32.4, K32.8, K32.9, K34, K34.1, K34.2, K34.3, K34.4, K34.5, K34.6, K34.8, K34.9, K36, K36.1, K36.2, K36.8, K36.9, K04.1, K04.2, K04.3, K04.4, K04.5, K04.6, K04.8, K04.9, K05, K05.1, K05.2, K05.8, K05.9, K06, K06.1, K06.2, K06.3, K06.4, K06.8, K06.9, K07, K07.1, K07.2, K07.3, K07.8, K07.9, K08, K08.1, K08.2, K08.3, K08.4, K08.8, K08.9, K09, K09.1, K09.2, K09.3, K09.4, K09.5, K09.6, K09.8, K09.9, K10, K10.1, K10.2, K10.3 K10.4, K10.5, K10.8, K10.9, K11, K11.1, K11.2, K11.3, K11.4, K11.5, K11.6, K11.7, K11.8, K11.9, K12.1, K12.2, K12.3, K12.4, K12.5, K12.8, K12.9, K14.1, K14.2, K14.3, K14.4, K14.5, K14.8, K14.9, K17.1, K17.2, K17.3, K17.4, K17.5, K17.6, K17.7, K17.8, K17.9, K18.1, K18.2, K18.3, K18.4, K18.5, K18.6, K18.7, K18.8, K18.9, K19, K19.1, K19.2, K19.3, K19.4, K19.5, K19.6, K19.8, K19.9, K20, K20.1, K20.2, K20.3, K20.4, K20.8, K20.9, K22.1, K22.2, K22.8, K22.9, K23, K23.1, K23.2, K23.3, K23.5, K23.6, K23.8, K23.9, K24, K24.1, K24.2, K24.3, K24.4, K24.5, K24.6, K24.7, K24.8, K24.9, M01, M01.1, M01.2, M01.3, M01.4, M01.5, M01.8, M01.9 |
| Ātriju fibrilācijas sākuma vecums | <65 gadi |
| Vecums, kad indivīds iekļauts datubāzē | < 65 gadi |
| Ķermeņa masas indekss | <25 kg/m$^2$ |

SSK-10 - Starptautiskais slimību klasifikators, OPCS – intervenciju un procedūru klasifikācija

8. pielikums

**Pacientu anketa**

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vārds, Uzvārds | | | | | | | | | | | | | | |
| Personas kods | | | | | | | - | | | | | | | |
| Vecums | | | | | | | | | | | | | | |
| Dzimums | | | | | | | | | | | | | | |
| Telefona nr, e-pasts | | | | | | | | | | | | | | |
| Smēķēšana, paku gadi | | | | | | | | | | | | | | |
| Alkohola lietošana | | | | | | | | | | | | | | |
| Svars, augums, ķermeņa masas indekss | | | | | | | | | | | | | | |
| Vidukļa apkārtmērs, cm | | | | | | | | | | | | | | |
| Cik ilgi ir ātriju fibrilācijas diagnoze?/Vecums, kad tika uzstādīta diagnoze | | | | | | | | | | | | | | |
| Vai kādam no radiniekiem ir ātriju fibrilācija? (Ja ir, tad uzskaitīt kam) | | | | | | | | | | | | | | |
| Insults anamnēzē | | | | | | | | | | | | | | |
| Vai iepriekš ir bijušas EKV? Kad pēdējo reizi? | | | | | | | | | | | | | | |
| Sirdsdarbības frekvence (x/min) un asinsspiediens (mmHg) pirms EKV | | | | | | | | | | | | | | |
| Blakusslimības | | | | | | | | | | | | | | |
| Cik reizes un ar kādu strāvas stiprumu veikta elektrokardioversija? | | | | | | | | | | | | | | |
| Vai atjaunojās sinusa ritms pēc elektrokardioversijas? | | | | | | | | | | | | | | |
| Kādus medikamentus lieto? | | | | | | | | | | | | | | |
| Kādi medikamenti tika nozīmēti? | | | | | | | | | | | | | | |

**Transtorakālas ehokardiogrāfijas protokols**

## Latvijas Republikas Transtorakālās Ehokardiogrāfijas izmeklējuma protokols

**Vārds, uzvārds** _____ **p.k.** _____

**BSA** _____ **m²** **Datums**_____ **Iestādes nosaukums** _____

**Ritms:** _____ x min. ☐ sinusa ☐ ĀF/ĀU ☐ biežas ES ☐ EKS

**Eho-kvalitāte:**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Parasternāli | ☐ laba | ☐ vidēja | ☐ slikta | |
| Apikāli | ☐ laba | ☐ vidēja | ☐ slikta | |

KK diametrs diastolē (EDD) _____ mm (S ≤ 52, V ≤ 58)

KK diametrs sistolē (ESD) _____ mm (S ≤ 35, V ≤ 40)

Kambaru starpsiena (IVSd)_____ mm (S ≤ 9, V ≤ 10)

Mugurējā siena (PWd)_____ mm (S ≤ 9, V ≤ 10)

KK masas indekss (LVMI, M-r) ____g/m² (S ≤ 95, V ≤ 115)

KK masas indekss (LVMI, 2-D) ____g/m² (S ≤ 88, V ≤ 102)

KK tilpums diastolē (EDV) _____ ml (S ≤ 106, V ≤ 150)

KK tilpums sistolē (ESV) _____ ml (S ≤ 42, V ≤ 61)

KK EDV/BSA _____ml/m² (S ≤ 61, V ≤ 74)

KK ESV/BSA_____ml/m² (S ≤ 24, V ≤ 31)

Izsviedes frakcija (EF, M-r/2-D)_____ % (S ≥ 54, V ≥ 52)

Frakcionētā saīsināšanās (FS) _____ % (≥ 25)

Aorta (Sinus Valsalva) _____ mm (S≤ 33, V ≤ 37)

Ascendējošā aorta (Ao asc) _____ mm (S ≤ 31, V ≤ 34)

Sinotubulārais sav. (ST Jxn) _____ mm (S ≤ 29, V ≤ 32)

Kreisais priekškambaris (LA) _____ mm (S ≤ 38, V ≤ 40)

KP tilpuma indekss (LAVI) _____ ml/m² (≤ 34)

KK izejas trakts (LVOT) _____mm

LP tilpuma indekss (RAVI) _____ml/m² (S ≤ 27, V ≤ 32)

LK izejas trakts (RVOT) _____mm (SAX ≤ 35, PLAX ≤ 30)

LK bazālais diametrs (RVD) _____mm (≤ 41)

TAPSE_____ mm (≥ 17)

Apakšējā dobā vēna (IVC) _____ mm (≤ 20)

ieelpā kolabē ☐ > 50% ☐ < 50% ☐ nekolabē

| | | | |
|---|---|---|---|
| AoV | _____ | FG | _____ cm |
| MV | _____ | FG | _____ cm |
| TV | _____ | FG | _____ cm |
| PV | _____ | FG | _____ cm |

**Diastoliskā funkcija:** ☐ vecuma norma ☐ disfunkcija _____

IVRT _____ ms DT _____ ms E/A _____ E`vid _____ cm/s E/E' _____ S/D _____

KK pildīšanās spiediens: E/E`vid < 8 norma, E/E`≥13 paaugstināts.

**Labā kambara sistoliskais spiediens:** _____ mm Hg (< 30)

**Doppler EhoKG:**

| | $V_{max}$ (m/s) | $PG_{max}$ (mmHg) | $PG_{vid.}$ (mmHg) | Atveres laukums ($cm^2$) | PHT (ms) | VC (mm) | Regurgitācija (I-IV) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AoV | | | | | | | |
| MV | | | | | | | |
| TV | | | | | | | |
| PV | | | | | | | |

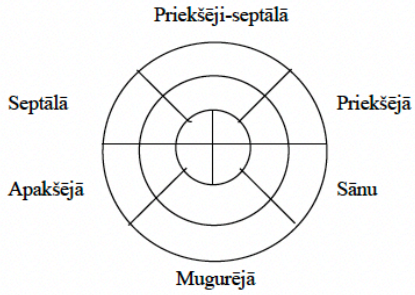
| | $V_{max}$ (m/s) | $PG_{max}$ (mmHg) | $PG_{max}$ Valsalva (mmHg) | VTI (cm) | SV ind. ($ml/m^2$) | CO ind. ($l/min/m^2$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LVOT | | | | | | |

**Perikards:** ☐ norma ☐ šķidrums _____

_____

**Kreisā kambara reģionālā kontraktilitāte:**

Normokinēzija – 1
Hipokinēzija – 2
Akinēzija – 3
Diskinēzija – 4



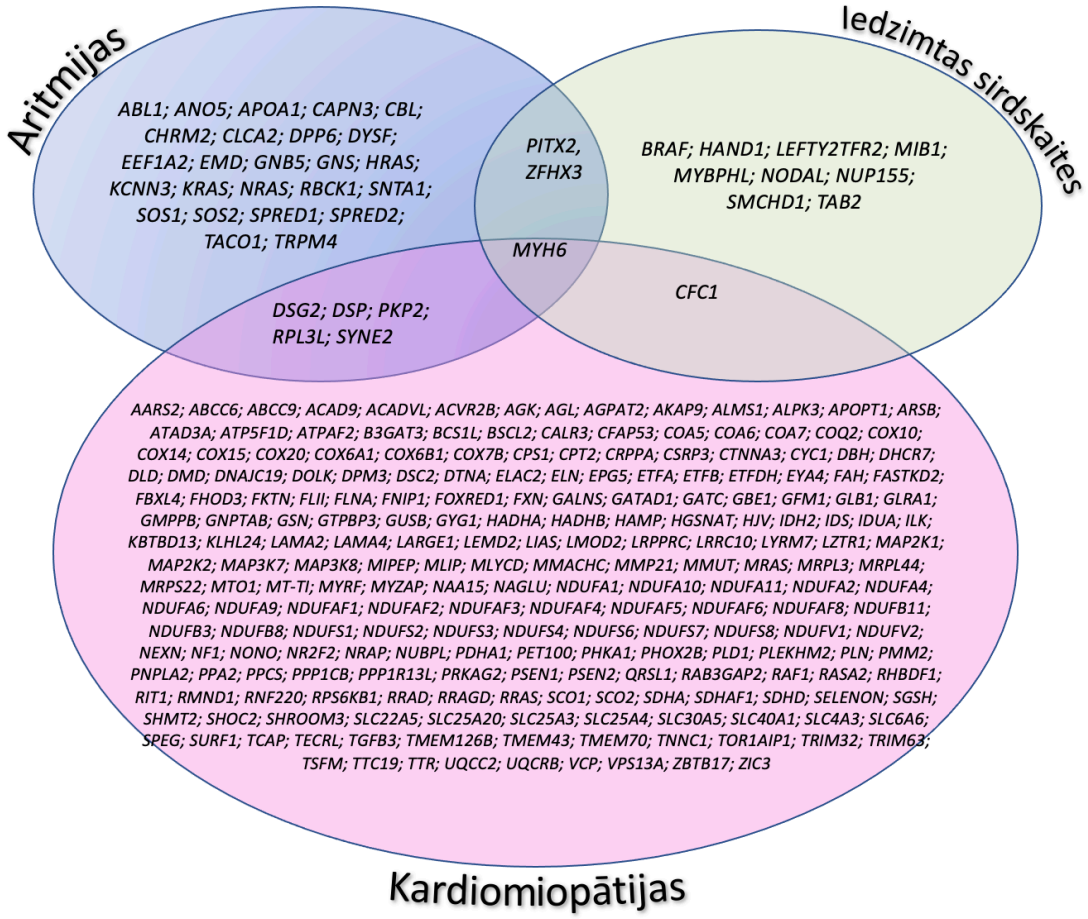

**SLĒDZIENS:**

**Ārsts :**

**EhoKG protokolā norādītās <u>neindeksētās</u> normas atspoguļo vidējo rādītāju populācijā un neatspoguļo individuālās variācijas atkarībā no pacienta auguma un ķermeņa virsmas laukuma (BSA).**

| | | |
|---|---|---|
| BSA – | *body surface area* | (ķermeņa virsmas laukums) |
| DT – | *deceleration time* | (decelerācijas laiks) |
| IVRT – | *isovolemic relaxation time* | (izovolēmiskās relaksācijas laiks) |
| LA/RA – | *left atrium /right atrium* | (kreisais priekškambaris, KP/ labais priekškambaris, LP) |
| LV/RV – | *left ventricle / right ventricle* | (kreisais kambaris, KK / labais kambaris, LK ) |
| LVOT – | *left ventricular outflow tract* | (kreisā kambara izejas trakts) |
| PHT – | *pressure half time* | (spiediena puslaiks) |
| TAPSE – | *tricuspidal annular plane systolic excursion* | (trikuspidālās vārstules fibrozā gredzena ekskursija sistolē) |
| VC – | *vena contracta* | (regurgitācijas strūklas šaurākā vieta) |

LR Ehokardiogrāfijas izmeklējuma protokols adaptēts pēc ASE un EACVI 2015. g. rekomendācijām .
LR Ehokardiogrāfijas izmeklējuma protokols apstiprināts LKB Rīgā, 2015.gada 11.maijā.




**Eksoma sekvencēšanas analīzē iekļauti gēni**

11. pielikums

**Pacientu apsekošanas anketa**

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vārds, Uzvārds | | | | | | | | | | | | | |
| Personas kods | | | | | | | - | | | | | | |
| Vai ir sūdzības par sirdsklauvēm? | | | | | | | | | | | | | |
| Vai ir sūdzības par elpas trūkumu? | | | | | | | | | | | | | |
| Vai ir sūdzības par nogurumu? | | | | | | | | | | | | | |
| Vai ir sūdzības par kāju tūskām? | | | | | | | | | | | | | |
| Vai ir ierobežotas ikdienas aktivitātes dēļ minētām sūdzībām? | | | | | | | | | | | | | |
| Vai pacients ir satraukts par simptomiem? | | | | | | | | | | | | | |
| mEHRA klase | | | | | | | | | | | | | |

**Neskaidras nozīmes varianti pētījumā iekļautajiem gados jauniem ātriju fibrilācijas pacientiem bez riska faktoriem**

| N. p. k. | Dzimums | Neskaidras nozīmes variants | ACMG kritēriji |
|---|---|---|---|
| 1. | Vīrietis | *PRDM16*<br>NM_022114.4:c.2491C>T<br>p.(Arg831Cys) | PM2 |
| 2. | Vīrietis | *CASQ2*<br>NM_001232.4:c.605G>A<br>p.(Gly2022Glu)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.93634G>C<br>p.(Glu31212Gln)<br><br>*DSP*<br>NM_004415.4:c.3766C>T<br>p.(Leu1256Phe) | PM2<br><br>PM2<br><br>PM2, BP6 |
| 3. | Vīrietis | *KCNH2*<br>NM_000238.4:c.1148A>C<br>p.(Asp383Ala)<br><br>*SHOC2*<br>NM_007373.4:c.334A>G<br>p.(Ile112Val)<br><br>*CBL*<br>NM_005188.4: c.2589C>G<br>p.(Asn863Lys) | PM2, PP3, PP2<br><br>PM2<br><br>PM2, BP4 |
| 4. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.63577C>T<br>p.(Arg21193Cys)<br><br>*FNLC*<br>NM_001458.5:c.3322G>A<br>p.(Glu1108Lys) | PM2, BP6<br><br>PM2 |
| 5. | Vīrietis | *MYH6*<br>NM_002471.4:c.3473C>T<br>p.(Ala1158Val) | PM2, PP3 |
| 6. | Vīrietis | *OBSCN*<br>NM_001386125.1:c.8953C>T<br>p.(Arg2985Trp)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.38444C>T<br>p.(Pro12815Leu) | PM2<br><br>PM2 |
| 7. | Sieviete | *PRDM16*<br>NM_022114.4:c.2691+5G>A<br>p.?<br><br>*CASQ2*<br>NM_001232.4:c.738-5T>A<br>p.?<br><br>*DSP*<br>NM_004415.4:c.6935T>C<br>p.(Val2312Ala) | PM2<br><br>PM2<br><br>PM2, PP3 |

| N. p. k. | Dzimums | Neskaidras nozīmes variants | ACMG kritēriji |
|---|---|---|---|
| 8. | Vīrietis | *SOS1*<br>NM_005633.4:c.2489A>G<br>p.(Asn830Ser)<br><br>*KCNH2*<br>NM_000238.4:c.37A>T<br>p.(Thr13Ser) | PM2<br><br>PM2, PP2 |
| 9. | Vīrietis | *TPM1*<br>NM_001018007.2:c.134C>G<br>p.Ala45Gly | PM2, PP2 |
| 11. | Vīrietis | *OBSCN*<br>NM_001386125.1:c.8414A>G<br>p.(Glu2805Gly)<br><br>*FLNC*<br>NM_001458.5:c.5500C>T<br>p.(His1834Tyr) | PM2, BP1<br><br>PM2, BP6 |
| 12. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.95999T>C<br>c.(Ile32000Thr) | PM2, BP4 |
| 13. | Vīrietis | *TRDN*<br>NM_006073.4:c.1805-6delinsTA<br>p.?<br><br>*KCNJ2*<br>NM_000891.3:c.1045G>C<br>p.(Glu349Gln) | PM2<br><br>PM2, PP2 |
| 14. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.10382T>G<br>p.(Leu3461Arg)<br><br>*KCNH2*<br>NM_000238.4:c.724C>G<br>p.(Arg242Gly)<br><br>*MYH6*<br>NM_002471.4:c.2668C>T<br>p.(Gln890Ter) | PM2<br><br>PM2, PP2<br><br>PVS1, PM2 |
| 15. | Sieviete | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.98759G>A<br>p.(Arg32920Gln) | PM2 |
| 16. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.63458T>C<br>p.(Ile21153Thr)<br><br>*AKAP9*<br>NM_005751.5: c.3837+1G>A<br>p.?<br><br>*MYH6*<br>NM_002471.4:c.5780G>T<br>p.(Arg1927Leu) | PM2<br><br>PVS1, PM2<br><br>PM2, PP3 |

| N. p. k. | Dzimums | Neskaidras nozīmes variants | ACMG kritēriji |
|---|---|---|---|
| 17. | Vīrietis | *PRDM16*<br>NM_022114.4:c.2057C>A<br>p.(Thr686Lys)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.30619C>G<br>p.(Pro10207Ala)<br><br>*CACNA1C*<br>c.687C>A<br>p.(Ala230Asp) | PM2, BP4<br><br>PM2, BP4<br><br>PM2, BP7 |
| 18. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.87280G>A<br>p.(Glu29094Lys)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.58484A>T<br>p.(Asp19495Val) | PM2, BP6<br><br>PM2 |
| 19. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.45274G>A<br>p.(Ala15092Thr)<br><br>*AKAP9*<br>NM_005751.5:c.11231G>C<br>p.(Gly3744Ala) | PM2<br><br>PM2 |
| 20. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.104083C>T<br>p.(Pro34695Ser) | PM2 |
| 21. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.51683C>T<br>p.(Ala17228Val)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.35387C>A<br>p.(Ala11796Glu) | PM2, BP6<br><br>PM2, BP4 |
| 22. | Sieviete | *PRDM16*<br>NM_022114.4:c.171C>G<br>p.(Ser57Arg)<br><br>*DMD*<br>NM_004006.3:c.2069C>T<br>p.(Thr690Ile) | PM2, BP4<br><br>PM2 |
| 23. | Vīrietis | *TRDN*<br>NM_006073.4:c.1805-6delinsTA<br>p.? | PM2 |

| N. p. k. | Dzimums | Neskaidras nozīmes variants | ACMG kritēriji |
|---|---|---|---|
| 24. | Vīrietis | *OBSCN*<br>NM_001386125.1: c.19868T>G<br>p.(Leu6623Arg)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2 c.2686G>A<br>p.Val896Ile<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.2311G>A<br>p.(Ala771Thr)<br><br>*MYH7*<br>NM_000257.4:c.3301G>A<br>p.(Gly1101Ser)<br><br>*MYH7*<br>NM_000257.4:c.3236G>A<br>p.(Arg1079Gln) | PM2<br><br>PM2, BP4, BP6<br><br>PM2, BP4<br><br>PM2, PP2<br><br>PM2, PP2 |
| 25. | Vīrietis | *PRDM16*<br>NM_022114.4:c.2297G>T<br>p.(Gly766Val)<br><br>*MYH7*<br>NM_000257.4:c.49C>A<br>p.(Arg17Ser) | PM2, BP4<br><br>PM2, PP3, PP2 |
| 26. | Vīrietis | *PRKAG2*<br>NM_016203.4:c.245A>C<br>p.(Gln82Pro)<br><br>*TRPM4*<br>NM_017636.4:c.736G>A<br>p.(Glu246Lys) | PM2<br><br>PM2 |
| 27. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.53159T>C<br>c.(Ile17720Thr) | PM2, BP6 |
| 28. | Vīrietis | *RYR2*<br>NM_001035.3:c.322G>T<br>p.(Gly108Cys)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.80774G>A<br>p.(Arg26925Lys)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.39162G>C<br>p.(Lys13054Asn)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.2:c.15979g>C<br>p.(Asp5327His)<br><br>*KCNH2*<br>NM_000238.4:c.2486A>C<br>p.(Asp829Ala) | PM2, PP3, PP2<br><br>PM2<br><br>PM2<br><br>PM2, PP3<br><br>PM1, PM2, PP3 |

| N. p. k. | Dzimums | Neskaidras nozīmes variants | ACMG kritēriji |
|---|---|---|---|
| 29. | Sieviete | *TNNI3K*<br>NM_015978.3:c.2381C>T<br>p.(Ser794Phe)<br><br>*TTN*<br>NM_001267550.c.98755T>C<br>p.(Ser32919Pro) | PM2<br><br><br><br>PM2 |
| 30. | Vīrietis | *FHOD3*<br>NM_001281740.3: c.2813A>G<br>p.(Lys938Arg) | PM2, BP4 |
| 31. | Vīrietis | *TTN*<br>NM_001267550.2:c.86720C>T<br>p.(Thr28907Ile) | PM2 |

ACMG – Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledža (angļu val. *American Colledge of Medical Genetics*)