

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 darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Rīga, 2026

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorijā un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas kardioloģijas centrā

Promocijas darba vadītāji:

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

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

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asociētā profesore **Madara Auzenbaha**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesors **Gustavs Latkovskis**,
Latvijas Universitāte

Dr. med. profesors **Aras Puodziukynas**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

Dr. med. profesore **Ilze Konrāde**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Promocijas padome:

Dr. med. asociētais profesors **Andris Skride**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Jūlija Voicehovska**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētā profesore **Madara Auzenbaha**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. biol. profesors **Edvīns Miklaševičs**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2026. gada 4. decembrī plkst. 14.00 2. auditorijā, Dzirciema iela 16, Rīgas Stradiņa universitātē

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:

<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>



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 grantu atbalstu

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

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



FLPP
FUNDAMENTĀLO UN
LIETIŠĶO PĒTĪJUMU
PROJEKTI

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

RSU Rīgas
Stradiņa
Universitāte

Promocijas darbs veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes
Doktorantūras studiju grantu atbalstu

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	5
Ievads	6
Darba mērķis.....	8
Darba uzdevumi.....	8
Darba hipotēzes	9
Darba novitāte.....	9
Secinājumi	10
Priekšlikumi	11
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu.....	12
Literatūras un avotu saraksts	12

Darbā izmantotie saīsinājumi

ĀF	ātriju fibrilācija
AD	autosomāli dominants
AH	arteriālā hipertencija
CIn	cerebrāls infarkts
EKG	elektrokardiogramma
EKV	elektrokardioversija
GWAS	Visa genoma asociācijas pētījums (angļu val. <i>Genome-wide association study</i>)
HOPS	hroniska obstruktīva plaušu slimība
KMP	kardiomiopātija
KSS	koronārā sirds slimība
MR	magnētiskā rezonance
NGS	nākamās paaudzes sekvencēšana (angļu val. <i>Next generation sequencing</i>)
PRS	Poligēna riska skala

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).

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, echoKG. 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, EchoKG – 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 triggeru (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 (*CAVI* 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 (EKV);
- 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 EKV efektivitāti ĀF pacientiem atkarībā 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 sekvenčēšanas (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 palīdzēs identificēt ģenētisko faktoru ietekmi uz ĀF attīstību un slimības klīnisko gaitu. Turklāt, pētījumā tiks analizēta PRS asociācija ar EKV efektivitāti, kas, atbilstoši literatūras datiem, līdz šim nav pētīta.

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 variantu 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 magnētiskās rezonances (MR) izmeklējumā, kas attīstījās laika gaitā.

Priekšlikumi

1. Šobrīd nav pārliciecināšu 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 sekvenčēšana) 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 veicama ģenētiskā segregācijas analīze. Pirmās pakāpes radiniekiem ir rekomendējams klīniskais 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 prevalenci 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., Viksne, 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., Gailite, 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 fibrillation a first manifestation in dilated cardiomyopathy? Evidence from whole exome sequencing. Annual Meeting of ESC Working group 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 OBSCN 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 group 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 un avotu saraksts

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. Evans, W., & Swann, P. (1954). LONE AURICULAR FIBRILLATION. *British Heart Journal*, 16(2), 189–194.
11. 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>
12. Gudbjartsson, D. F., Arnar, D. O., Helgadóttir, A., Gretarsdóttir, S., Holm, H., Sigurdsson, A., Jonasdóttir, A., Baker, A., Thorleifsson, G., Kristjánsson, K., Pálsson, A., Blondal, T., Sulem, P., Backman, V. M., Hardarson, G. A., Palsdóttir, E., Helgason, A., Sigurjonsdóttir, 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>
13. 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>

14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. 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>

26. Rivard, L., Friberg, L., Conen, D., Healey, J. S., Berge, T., Boriani, G., Brandes, A., Calkins, H., Camm, A. J., Yee Chen, L., Lluís Clua Espuny, J., Collins, R., Connolly, S., Dagues, 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>
27. Rotter, M., Jaïs, P., Vergnes, M.-C., Nurdén, 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>
28. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. 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>