

Коли біль вводить в оману: діагностичні пастки при ендометріозі. Консиліум гінеколога, уролога, невролога

А. А. Суханова¹, О. О. Гордійчук², Р. Г. Церковнюк³

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

³КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», м. Вінниця

Хронічний тазовий біль (ХТБ) у жінок є поширеною клінічною проблемою, яку часто неправомірно пов'язують виключно з ендометріозом. Такий редукціоністський підхід може призводити до діагностичних помилок, неефективного лікування та зниження якості життя хворих. Пацієнтки з ХТБ часто мають не лише гінекологічну патологію, а й ураження інших органів і систем організму, що характеризуються тривалим перебігом. Таким чином, медичний аспект проблеми часто поєднується з її соціальною значущістю та потребує комплексного підходу.

У статті здійснено огляд сучасних літературних джерел, розглянуто 5 клінічних випадків, які ілюструють альтернативні причини виникнення тазового болю. Наведено доказову базу щодо патогенезу сенситизації, ролі нейрозапалення та дисфункції тазового дна. Метою цього огляду є аналіз когнітивних помилок у клінічному мисленні лікарів, що призводять до надмірної діагностики ендометріозу при тазовому болю, а також опис інших можливих причин: нейропатичного болю, міофасціального синдрому, інтерстиціального циститу, центральної сенситизації.

Виявлено, що когнітивні упередження, як-от ефект звичного мислення та фокусування на одному діагнозі, перешкоджають адекватній діагностиці. Центральна сенситизація та крос-сенситизація часто пояснюють неефективність гормональної терапії. Опитувальник CSI-9, мануальне обстеження тазового дна та діагностика нейропатій є ключовими елементами правильного діагностичного алгоритму.

Комплексне ведення жінок із ХТБ потребує мультидисциплінарного підходу: залучення гінеколога, уролога, невролога, фізіотерапевта, психотерапевта дозволяє підвищити точність діагностики та ефективність лікування. Поєднання гормональної терапії з фізичним, психоемоційним і медикаментозним втручанням на рівні центральної нервової системи є оптимальним рішенням для більшості пацієнток із резистентним болем.

Ключові слова: ендометріоз, хронічний тазовий біль, центральна сенситизація, когнітивні викривлення, нейропатичний біль, інтерстиціальний цистит, міофасціальний синдром, крос-сенситизація, мультидисциплінарний підхід, опитувальник CSI-9, гормональна терапія.

When pain is misleading: diagnostic pitfalls in endometriosis. A multidisciplinary consensus of gynecologist, urologist, and neurologist

A. A. Sukhanova, O. O. Gordiichuk, R. G. Tserkovniuk

Chronic pelvic pain (CPP) in women is a frequent clinical challenge, which is often attributed to endometriosis. However, relying solely on this diagnosis can result in misdiagnosis, ineffective treatment, and decreased quality of patient's life. Patients with CPP often have not only gynecological pathology, but also diseases of other organs and systems, which are characterized by a long course. Thus, the medical aspect of the problem is often combined with its social significance and requires a comprehensive approach.

The article reviews the current literature, 5 clinical cases that illustrate alternative causes of pelvic pain are described. The evidence base on the pathogenesis of sensitization, the role of neuroinflammation and pelvic floor dysfunction are presented. The aim of this review was to analyze the cognitive errors in clinical thinking of doctors that lead to the overdiagnosis of endometriosis in pelvic pain, and to describe other possible causes: neuropathic pain, myofascial syndrome, interstitial cystitis, central sensitization.

Cognitive biases, such as the habituation effect and focusing on a single diagnosis, have been shown to hinder adequate diagnosis. Central sensitization and cross-sensitization often explain the ineffectiveness of hormone therapy. The CSI-9 questionnaire, manual pelvic floor examination, and diagnosis of neuropathies are key elements of a correct diagnostic algorithm.

Comprehensive management of women with CPP requires a multidisciplinary approach: the integration of a gynecologist, urologist, neurologist, physiotherapist, psychotherapist allows to increase the accuracy of diagnosis and the effectiveness of treatment. The combination of hormonal therapy with physical, psychoemotional and drug intervention at the level of the central nervous system is the optimal solution for most patients with resistant pain.

Keywords: endometriosis, chronic pelvic pain, central sensitization, cognitive bias, neuropathic pain, interstitial cystitis, myofascial pain syndrome, cross-sensitization, multidisciplinary management, CSI-9 questionnaire, hormonal therapy.

У клінічній практиці акушера-гінеколога біль (гострий, хронічний, циклічний) є одним із провідних симптомів, що супроводжують патології жіночої репродуктивної системи [26].

Хронічний тазовий біль (ХТБ) – це біль, який триває понад 6 місяців, причини його виникнення є різноманітними. Американський коледж акушерів-гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) рекомендує класифікувати можливі причини ХТБ як вісцеральні, нервово-м'язово-скелетні та психосоціальні (табл. 1) [4, 59].

Лікарі часто стикаються з труднощами в оцінці та лікуванні болю [49, 50]. Тривалий час ендометріоз

вважався основною причиною ХТБ, однак наразі відомо, що не всі жінки з ендометріозом відчувають біль, і навіть за наявності ендометріозу гінекологи повинні мати високий рівень настороженості щодо інших можливих захворювань [2, 18, 26, 43, 48, 51].

Саме біль часто стає джерелом когнітивних викривлень, які можуть призводити до діагностичних помилок і, відповідно, до неадекватного лікування [8, 52].

Лікарі з багаторічним досвідом, покладаючись на усталені діагностичні шаблони, нерідко демонструють ефект звичного мислення, коли клінічне рішення ухвалюється на основі неодноразово підтверджених сценаріїв. Молоді фахівці, навпаки, зазвичай орієнтуються

Таблиця 1

Диференційна діагностика ХТБ. Адаптовано відповідно до рекомендацій ACOG [4]

Тип болю	Тип болю за системою організму	Патологія
Вісцеральний	Гінекологічний	Аденоміоз
		Утворення (пухлина) придатків матки
		Ендометріоз
		Синдром залишкової яєчникової тканини (Ovarian remnant syndrome – ORS)
		Тазові спайки
		Локалізована спровокована вестибулодинія (International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases – ISSVD), раніше відома як вестибуліт (застарілий термін), біль у ділянці присінка піхви
		Вульводинія
	Шлунково-кишковий тракт	Целіакія
		Колоректальний рак та терапія раку
		Дивертикулярний коліт
		Запальне захворювання кишечника
		Синдром подразненого кишечника
	Урологічний	Рак сечового міхура та терапія раку
		Хронічна або ускладнена інфекція сечовивідних шляхів
Інтерстиціальний цистит		
Синдром болючого сечового міхура		
Нейром'язево-скелетний	Фіброміалгія	
	Міофасціальні синдроми	Кокцигодія
		Синдром м'яза, що піднімає анус
	Постуральні синдроми	
	Синдроми черевної стінки	М'язова травма
		Тригерна точка
	Неврологічний	Абдомінальна епілепсія
		Абдомінальна мігрень
Невралгія		
Нейропатичний біль		
Психосоціальний	Зловживання	Фізичне, емоційне, сексуальне
	Депресивні розлади	Великі депресивні розлади
		Стійкі депресивні розлади (дистимія)
		Тривожний розлад, викликаний вживанням психоактивних речовин або лікарських засобів
Соматичні симптоматичні розлади	Соматичні симптоматичні розлади з больовими ознаками або соматичними характеристиками	
Розлад вживання психоактивних речовин	Зловживання психоактивними речовинами або залежність	

на один клінічний протокол і проявляють впевненість у своїх силах, що ґрунтується переважно на теоретичній основі з недостатнім клінічним досвідом, тому не володіють навичками міждисциплінарного аналізу [74].

У результаті як досвідчені лікарі, так і молоді спеціалісти можуть однаково потрапити в пастку когнітивного спрощення, коли ХТБ інтерпретується виключно як прояв ендометріозу, без розгляду альтернативних діагнозів. Це може призвести до помилкового лікування, неправильної оцінки медикаментозної терапії та тривалого збереження симптомів [25, 53, 61].

Класичний приклад когнітивного спрощення описано в роботі D. Tannenbaum et al., де характерна «цибулеподібна» ехоструктура, що є патогномонічною для муцинозної неоплазії апендикса, була проігнорована через упередження уникнення рідкісних діагнозів (англ. bias of rare disease avoidance). Попри очевидні візуальні ознаки лікар надав перевагу більш поширеній етіології, що призвело до затримки здійснення правильної діагностики [74].

Такі ситуації є проявом підтверджувального когнітивного упередження, коли клінічна інформація підганяється під очікування, а нові дані ігноруються, якщо вони не узгоджуються з попередніми уявленнями [25, 61].

Щоб уникнути подібних помилок, слід впроваджувати рефлексивну клінічну практику, яка передбачає не лише критичне осмислення власних рішень, а й регулярне обговорення складних клінічних випадків у мультидисциплінарних командах. Такий підхід дозволяє вийти за межі монофахового мислення, підвищуючи точність діагностики й формуючи культуру спільного ухвалення рішень.

У випадку ендометріозу особливо важливо уникати автоматичного ототожнення болю з його наявністю. Дослідження свідчать, що інтенсивність болю не завжди корелює з морфологічною тяжкістю уражень [35, 44]. Наприклад, пацієнтки з мікроскопічними вогнищами здатні відчувати нестерпний біль, тоді як при виражених змінах – скарги можуть бути мінімальними [35].

Зокрема, наявність інфільтративних вогнищ у параметрії або ректовагінальній перегородці часто автоматично трактується як глибокий інфільтративний ендометріоз. Однак це може бути проявом й інших станів: нейропатії, ішемічних уражень тазових нервів, невритом, фібром або навіть екстрагенітальної патології. Обмеженість знань лікаря-гінеколога у галузях неврології, онкології чи мануальної медицини, а також недостатня підготовка в інтерпретації комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) призводять до «пропущених» діагнозів. Тому ультразвукове дослідження (УЗД) експертного рівня не може повністю замінити клінічне обстеження, зокрема бімануальне вагінальне дослідження. Надмірна залежність від інструментальних методів без клінічного контексту суперечить сучасним рекомендаціям і знижує рівень діагностики.

Патогенез болю при ендометріозі є складним [55]. Традиційний погляд зосереджується на гормонозалежному запаленні [35, 84], проте останні дослідження описують участь центральної [5, 7] й периферичної сенситизації, нейроангіогенезу, гліальної активації та нейрозапалення [13, 15, 45, 71].

У вогнищах ендометріозу спостерігається підвищена експресія фактора росту нервів і ендотеліального

фактора росту судин, що зумовлює проростання нервових закінчень і ангиогенез відповідно [10, 77]. Це призводить до периферичної сенситизації – стану підвищеної чутливості ноцицепторів.

Центральна сенсибілізація (ЦС) – це патологічний стан гіперзбудливості (підвищеної чутливості) центральної нервової системи (ЦНС), при якому нормальні або слабко шкідливі сигнали (дотик, тиск, стрес) сприймаються як біль, дискомфорт або інші відчуття (втомля, порушення сну, когнітивні порушення). ЦС формується внаслідок тривалого больового стимулу або стресу: активуються нейрони спинного та головного мозку, знижується поріг больового сприйняття [5, 6]. Стрес і депресія можуть бути як наслідком, так і причиною посилення ЦС через порушення регуляції осі гіпоталамус – гіпофіз – наднирники [23]. Водночас тривога й депресія залишаються психічними станами з власними нейрофізіологічними механізмами, які можуть співіснувати з ЦС або накладатися на неї, але не є її синонімами [5, 26].

Нейровізуалізаційні дослідження виявляють морфологічні зміни в таламусі, інсулі, префронтальній корі [46, 58]. Нейрозапалення підтримується активацією мікроглії й астроцитів, що продукують інтерлейкін (ІЛ)-1 β та фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), поглиблюючи ноцицепцію [33]. Основні патофізіологічні механізми:

- нейропластичність – в умовах тривалого больового впливу відбувається перебудова спінального та мозкового ноцицептивного шляху [7];
- зниження гальмівних механізмів ЦНС – зниження активності гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК)-ергічних нейронів, пригнічення опіоїдної системи;
- активація мікроглії та нейрозапалення – підвищене виділення цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α ;
- соматосенсорна ампліфікація – посилення сенсорних сигналів: підвищене сприйняття болю (гіпералгезія), виникає біль від неболісних подразників (алодинія);
- порушення осі гіпоталамус – гіпофіз – наднирники – порушення стрес-адаптації.

A. Levesque et al. розробили клінічний інструмент для виявлення жінок із ЦС, які більш схильні до резистентності в лікуванні гормональними лікарськими засобами [54]. Він був успішно використаний у дослідженні C. Cardillac et al., в якому підтверджено наявність ЦС [17]. Імовірно, затримка діагностики також може призводити до розвитку ЦС, що підкреслює важливість міждисциплінарного підходу, зокрема із залученням спеціаліста з лікування болю.

Для виявлення ознак ЦС, коли ЦНС надмірно реагує на сенсорні стимули, було спеціально розроблено опитувальник CSI (Central Sensitization Inventory). Повна версія нараховує 25 питань (CSI-25), а скорочена – 9 (CSI-9). Практичне застосування CSI-9:

- скринінг пацієнток із ХТБ на наявність ЦС;
- розробка індивідуального плану лікування: якщо хвора має високий ризик ЦС, доцільно уникати агресивних інвазивних втручань і розглядати мультимодальні підходи (психотерапія, фізіотерапія, лікарські засоби, що чинять вплив на ЦНС);
- прогностичний маркер: імовірна слабка відповідь на стандартні протоколи лікування ХТБ.

ЦС підсилює інтенсивність тазового болю незалежно від первинної органічної причини. Пацієнтки з високим рівнем ЦС частіше демонструють нижчу відповідь на звичайне лікування (гормональна терапія, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), фізіотерапія тощо). У них частіше виявляють фіброміалгію, синдром подразненого кишечника (СПК), мігрень, тривожні розлади тощо. ЦС – це багатогранний синдром, що включає гіпералгезію, алодинію (біль), порушення сну, втомлюваність, порушення когнітивних функцій («туман у голові»), емоційну лабільність (підвищену тривожність, дратівливість). Таким чином, ЦС – це комплекс симптомів, що виходить за межі суто больового феномену.

ЦС може виникати в будь-якому віці, і точні причини її розвитку в одних людей при відсутності в інших залишаються повністю нез'ясованими. Це складне, мультифакторне явище, в якому беруть участь генетичні, епігенетичні, психоемоційні та фізіологічні фактори. Генетична схильність полягає в тому, що деякі люди мають підвищену чутливість нервової системи. Це може впливати на обробку больових сигналів і розвиток ЦС. Психологічними факторами є: хронічний стрес, тривога, депресія, травматичні події – все це може запустити механізми ЦС або погіршити її прогноз через вплив на мозкові шляхи, які регулюють біль та емоції. До фізіологічних і нейробіологічних змін належать травми, інфекції, запальні процеси. Вони можуть ініціювати зміни в ЦНС, які зумовлюють підвищену чутливість. До гормональних змін належить дефіцит естрогенів, який може впливати на систему регуляції болю і терморегуляцію, потенційно підсилюючи ЦС. На сьогодні не існує чітких біомаркерів або методів, які б дозволили передбачити, у кого саме розвинеться ЦС [60, 78, 80].

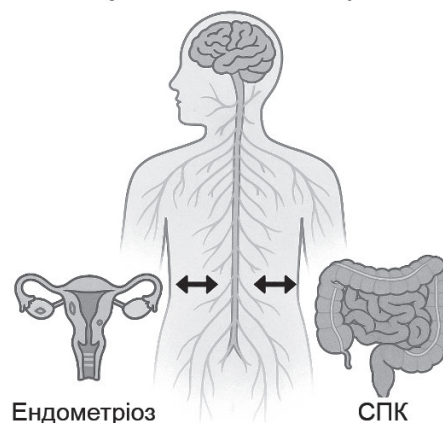
Крос-сенситизація – це один ключовий механізм. У понад 90% жінок з ендометріозом, які скаржаться на ХТБ, одночасно виявляють ознаки міофасціального болю, СПК, циститу або вульводинії [20–22]. Крос-сенситизація – це процес, при якому ноцицептивна активність одного органа підвищує чутливість іншого через спільні нейрональні шляхи [20–22]. Тобто симптоми СПК, циститу або вульводинії можуть бути помилково інтерпретовані як прояв ендометріозу або навпаки (рисунок). Це також пояснює, чому пацієнтки з ендометріозом можуть мати низьку відповідь на стандартне лікування [83, 85].

Клінічні випадки (за даними науковців)

1. Пацієнтка віком 34 роки звернулася зі скаргами на циклічний тазовий біль, дизурію, біль під час дефекації та статевого акту. На МРТ виявлено вогнища глибокого інфільтративного ендометріозу ректовагінальної перегородки. Під час лапароскопії додатково ідентифіковано вогнища в ділянці сідничного отвору з компресією сідничного нерва. Консультація невролога та електроміографія підтвердили наявність нейропатії. Лікування було доповнено фізіотерапією, блокадами та антиконвульсантами – лише після цього досягнуто стабільного контролю болю [32].

2. Жінка віком 29 років, без встановленого діагнозу, протягом багатьох років отримувала лікування з приводу ендометріозу через виражений тазовий біль і диспареунію. Проведено 3 гормональні схеми лікуван-

Крос-сенситизація



Крос-сенситизація між больовим синдромом при ендометріозі та СПК

ня без помітного ефекту. На МРТ виявлено незначні ендометріюїдні вогнища, але додаткове дослідження м'язів тазового дна та консультація невролога діагностували міофасціальний синдром із локальними триггерними точками. Після проходження програми фізіотерапії з біофідбеком і мануальною корекцією симптоми суттєво зменшилися [40, 41].

3. Пацієнтка віком 28 років із ХТБ пройшла численні обстеження та хірургічні втручання без полегшення болю. Під час консультації у невролога встановлено, що біль відтворюється при пальпації зони проходження іліоінгвінального нерва. Пальпація або натискання на точку його проходження, зазвичай на 2–3 см медіальніше від передньоверхньої ості клубової кістки, викликає локалізований або іррадіюючий біль у верхню частину стегна, лобкову ділянку чи статеві органи. Проведена блокада іліоінгвінального нерва сприяла ліквідації болю, що підтвердило нейропатичну природу симптомів [9, 49, 68].

4. 45-річна жінка упродовж двох років страждала на біль у нижній частині живота й поперекової ділянці. Проведено гістеректомію з приводу міоми матки, однак зменшення вираженості болю було лише тимчасовим. При подальшому неврологічному огляді зафіксовано зниження чутливості в дерматомах L4–L5, позитивний симптом Ласега, а МРТ виявила протрузію міжхребцевого диска з компресією корінця нерва. Діагностовано радикулопатію як причину тазового болю. Після проведення епідуральної блокади та фізіотерапії біль зник. Цей випадок ілюструє наслідки нехтування вертеброгенним компонентом при необгрунтованому гінекологічному втручанні [31].

5. 42-річна пацієнтка понад три роки скаржилася на біль у ділянці зовнішніх статевих органів з іррадіацією в праву ногу, дизурію і диспареунію. Отримувала декілька курсів протизапальної та антибактеріальної терапії, приймала дієногест у дозуванні 2 мг протягом 6 міс. (на тлі підозри на ендометріоз, клінічно без ультразвукових ознак інфільтративного ендометріозу, наявності ознак аденоміозу), виконано оперативне втручання – діагностичну лапароскопію. Усі методи

лікування не продемонстрували стійкого ефекту. Під час огляду виявлено болочисть внутрішнього затульованого м'язу праворуч. Симптом Боне – слабо позитивний. МРТ органів малого таза – без патології. Протрузія L4–L5 на МРТ поперекового відділу – без клінічної кореляції. Запідозрено нейропатію пудендального нерва. Діагноз підтверджено на підставі клінічної картини та позитивної реакції на блокаду нерва. Випадок демонструє типову діагностичну затримку при невралгії пудендального нерва, яка часто залишається поза увагою не лише гінекологів, але й неврологів [52, 66].

Для верифікації нейропатії пудендального нерва застосовують такі діагностичні ознаки “Nantes criteria”:

1) Основні (обов'язкові) критерії [52]:

- біль у зоні іннервації пудендального нерва (промежина, аноректальна зона, зовнішні статеві органи);
- посилення болю при сидінні;
- відсутність болю під час сну (пацієнтка не прокидається від болю вночі);
- відсутність об'єктивного неврологічного дефіциту (немає порушень чутливості або моторики у клінічному обстеженні);
- тимчасове полегшення болю після діагностичної блокади статевого нерва.

2) Додаткові (не обов'язкові, але підтримувальні) критерії:

- пекучий, колючий, тиснучий характер болю;
- біль може супроводжуватися парестезіями або дизестезіями;
- відчуття стороннього тіла в піхві чи прямій кишці;
- односторонній або двосторонній біль;
- відсутність ефекту від стандартної гінекологічної або урологічної терапії;
- біль посилюється після тривалого сидіння (особливо на твердій поверхні) [52].

Синдром *m. levator ani* – ще одна недооцінена причина тазового болю у жінок. Підозра на цей стан виникає у випадках ХТБ з негативними результатами візуалізаційних досліджень або за наявності ендометріозу та при неефективності «гінекологічного» лікування. Цей стан характеризується напруженням, гіпертонусом або спазмом м'язів тазового дна, насамперед – піднімального м'язу заднього проходу (*m. levator ani*), що призводить до виникнення болю в промежині, ректальній або вагінальній ділянці, який посилюється при сидінні, дефекації або пальпації через піхву чи пряму кишку. Пацієнтки часто описують біль як тупий, тягнучий або глибокий, іноді з іррадіацією в крижово-куприкову зону. У низці випадків синдром *m. levator ani* імітує нейропатію pudendal nerve або інтерстиціальний цистит (ІЦ), що ускладнює диференційну діагностику. Мануальне обстеження тазового дна з виявленням болісних тригерних точок є ключовим діагностичним інструментом. Згідно з даними M. Bhatia et al., близько 21% жінок із тазовим болем мають ознаки саме м'язової дисфункції тазового дна, зокрема *m. levator ani* [14]. Крім того, для уточнення діагнозу може бути корисною аноректальна манометрія або електроміогра-

фічне дослідження м'язів тазового дна, а ефективне лікування включає біофідбек-терапію, міофасціальні релізи, ін'єкції ботулотоксину або фізіотерапевтичні техніки розслаблення м'язів [14, 19].

У клінічній практиці часто трапляються випадки, коли ХТБ пов'язаний не лише з порушенням іннервації або м'язовими дисфункціями (міофасціальним синдромом), а й має уrogenітальний компонент, що складно диференціювати без міждисциплінарного підходу. Прикладом таких станів є ІЦ та синдром болючого сечового міхура (СБСМ) (табл. 2). Хронічний ІЦ (лат. *cystitis interstitialis*), цисталгія (больовий синдром сечового міхура) – це хронічні запалення підслизового та м'язового шарів сечового міхура. На сьогодні вони вважаються однаковими клінічними станами, але з різними підходами до термінології залежно від морфологічних (гістологічних) особливостей та медичної школи. Термін «інтерстиціальний цистит» (*interstitial cystitis*) традиційно використовують у США, частіше за наявності морфологічних змін у сечовому міхурі (наприклад, гломеруляції або виразок Гуннера) і уражень інтерстицію сечового міхура (тобто певні ознаки при цистоскопії, які підтверджені морфологічно та гістологічно). Натомість термін «синдром болючого сечового міхура» переважно використовується в Європі, зокрема згідно з класифікацією Європейського товариства з вивчення інтерстиціального циститу (European Society for the Study of Interstitial Cystitis – ESSIC), лише за наявності симптомів без зв'язкового виявлення змін при цистоскопії та морфологічному дослідженні. Використовується для опису ХТБ, пов'язаного з сечовим міхуром без очевидної інфекції або іншої причини. За визначенням ESSIC (2008), СБСМ – це ХТБ, пов'язаний із сечовим міхуром, що супроводжується ургентністю, частим сечовипусканням та виключенням інших патологій. Таким чином, СБСМ є ширшим симптоматичним терміном, тоді як ІЦ – це конкретний діагноз, підтверджений морфологічно. У клінічній практиці їх часто використовують як взаємозамінні терміни, що не є коректним (табл. 2) [29, 37, 79].

Цікаво, що співіснування ендометріозу та ІЦ / СБСМ в літературі отримало назву «синдром злого близнюка» (англ. evil twin syndrome), яку запропонували M. K. Chug et al. [20–22].

Ці два стани мають схожу клінічну картину з ендометріозом, зокрема у фазі загострення болю (супроводжується дизурією, хронічним болем у надлобковій ділянці, відчуттям неповного спорожнення сечового міхура, частими позивами до сечовипускання (вдень і вночі), болем при наповненні сечового міхура). Ці симптоми можуть помилково трактуватися як прояв глибокого інфільтративного ендометріозу, особливо коли біль локалізується в ділянці сечового міхура або тазового дна. За даними метааналізу, частота поєднання ендометріозу з ІЦ / СБСМ у жінок із ХТБ коливається від 15,5 до 78,3%, що значно перевищує поширеність ІЦ / СБСМ у загальній популяції [29, 37, 43]. Слід зазначити, що різниця між поширеністю ендометріозу, ІЦ / СБСМ без ендометріозу та ІЦ / СБСМ з ендометріозом у дослідженнях є статистично неодно-

Відмінності й спільні риси між ІЦ та СБСМ

Критерій	ІЦ	СБСМ
Походження терміна	США, історично з XIX ст.	Європа, сучасний симптоматичний підхід
Тип визначення	Морфологічне	Симптоматичне
Наявність морфологічних змін	Часто виявляються (гломеруляції, виразки Гуннера)	Не обов'язково
Основні клінічні ознаки	ХТБ + урогенітальні симптоми	ХТБ + урогенітальні симптоми
Ураження	Інтерстиційна тканина сечового міхура	Сечовий міхур (без обов'язкових структурних змін)
Діагноз виключення	Так	Так
Використання в класифікаціях	Американська урологічна асоціація (American Urological Association – AUA)	Європейське товариство з вивчення інтерстиціального циститу (European Society for the Study of Interstitial Cystitis – ESSIC)
Умови для діагнозу	Наявність симптомів упродовж мінімум 6 міс. + виключення інших причин + морфологія	Наявність симптомів упродовж мінімум 6 міс. + виключення інших причин
Синонімічність	У сучасній літературі часто – СБСМ	Часто – ІС, особливо за відсутності виразок Гуннера
Термінологія в клініках	Використовується частіше при чітких знахідках	Використовується частіше як ширший термін, за відсутності змін у міхурі

рідною з широким діапазоном поширеності та невідомою істинною статистичною картиною. Це пов'язано насамперед із тим, що виявлення ендометріозу на ранніх стадіях неможливе, а верифікація ІЦ / СБСМ спирається на різноманітні діагностичні критерії в різних країнах, і ці стани є діагнозами «виключення». Справжню поширеність ІЦ / СБСМ у загальній популяції визначити складно [37].

Наймасштабніші дослідження, як-от М. К. Chung et al., розглядають проблему ХТБ та ІЦ / СБСМ через критерії діагностики ESSIC [20–22]. У зв'язку з відсутністю чітких рекомендацій або діагностичних процедур розрахунку поширеності ІЦ / СБСМ у жінок із ХТБ значно варіюються в різних країнах, і багато досліджень, імовірно, недооцінюють її частоту [47].

При аналізі літературних джерел слід враховувати, що в більшості наукових робіт, в яких досліджували ХТБ, у 80% жінок виявляли ендометріоз [2, 3, 18, 44]. Але в деяких дослідженнях цей показник був значно нижчим, наприклад, 15–20%. Це не помилка, а свідчення того, що такі наукові роботи включали різних пацієнток із ХТБ, а не лише з підозрою на ендометріоз. Тобто група була більш змішана і ближча до тих випадків, які фіксуються щодня в амбулаторній практиці. У разі включення в дослідження лише жінок, щодо яких уже існує підозра на ендометріоз, буде отримано високий відсоток виявлення цього захворювання (англ. selection bias – упередження відбору). Якщо в дослідження входять усі жінки з тазовим болем, то воно краще відображає реальну картину, але відсоток ендометріозу буде нижчим. Щодо поширеності ІЦ / СБСМ статистичні дані відсутні. Тому складно оцінити, наскільки об'єктивні результати різних досліджень щодо частоти цієї нозології [2, 3, 18]. Результати метааналізу підтверджують, що поширеність ІЦ / СБСМ у пацієнток з ендометріозом вища, ніж у жінок без нього. Однак результат не має статистичної значущості (відношення шансів 0,82; 95% довірчий інтервал [0,54–1,26]). Це зумовлено неоднорідністю по-

ширеності досліджень, включених до метааналізу, яка коливається від 15,5 до 66% [43].

Відомо, що у жінок із ХТБ ендометріоз виявляють у близько 80% випадків. Якщо в окремих дослідженнях цей показник є значно нижчим, це може свідчити про те, що були залучені пацієнтки з ширшого кола факторів ризику розвитку ХТБ, а не лише з підозрою на ендометріоз. Тобто ці дослідження, імовірно, краще відображають реальну клінічну практику. Водночас точних даних про частоту ІЦ / СБСМ у таких жінок наразі недостатньо, через що неможливо достовірно оцінити, наскільки репрезентативними були вибірки у відповідних наукових роботах.

Слід зазначити, що ІЦ може супроводжувати ендометріоз або ж бути його першою ознакою, особливо у пацієнток із поліорганим больовим синдромом. І навпаки – іноді ендометріоз може бути відсутнім, але помилково встановлений діагноз може призводити до неефективного гормонального лікування замість цілеспрямованої терапії ІЦ. У випадках, якщо лікування ендометріозу не дає результату, необхідно виключати саме цю патологію. Після підозри на ендометріоз підтвердженням є лапароскопічна візуалізація з позитивною біопсією [2, 3, 16]. Проте в останніх рекомендаціях Європейського товариства репродуктивної медицини (The European Society of Human Reproduction and Embryology – EHSRE) йдеться про те, що діагностичні необгрунтовані втручання є недоцільними [30, 70], та акцентується увага на ролі УЗД, КТ або МРТ (за показаннями) та призначенні емпіричного лікування як першого кроку в лікуванні пацієнток з ендометріозом та ХТБ. З огляду на це, до алгоритму діагностики ХТБ доцільно включати оцінку симптомів, характерних для ІЦ, використовуючи такі інструменти, як анкетування (ICSI / ICPI), цистоскопію з гідродистензією або тест на вміст калію (останній наразі не використовується) [20–22, 37].

Оскільки ХТБ часто поводить себе як хамелеон, тобто може змінюватися, його діагностика та лікування

потребують мультдисциплінарної стратегії. Лише такий підхід дозволяє запобігати розвитку ЦС, хронізації болю, негативному впливу на життя жінок і когнітивним помилкам у веденні пацієнток. Ігнорування мультифакторності призводить до викривлення фокусування (*focusing effect bias*), коли надмірно підкреслюється один механізм, а інші не враховуються. Це веде до редукціонізму: біль трактують лише як наслідок вогнищ ендометріозу. Лише гормональне лікування, без урахування сенситизації, нейропатичних змін або психоемоційного стану, не забезпечить ефективного результату. Тривале застосування прогестинів або інших препаратів за відсутності міждисциплінарного підходу – помилка, яка позбавляє жінку шансів на полегшення болю. Тому ефективна терапія ХТБ вимагає участі невролога, уролога, спеціаліста з болю, фізіотерапевта, психотерапевта та гінеколога, що підтверджують сучасні клінічні рекомендації [2, 3, 55]. Діагностику УЗД слід завжди доповнювати вагінальним обстеженням і пальпацією тазового дна. Порушення м'язового тону тазового дна – надмірне або недостатнє напруження – можуть бути джерелом персистуючого болю [27]. При підозрі на пудендалну невралгію показано МРТ з акцентом на канал Alcocka. Якщо гормональна терапія неефективна, необхідно виключити нейропатичну або м'язово-скелетну причину болю.

Першою лінією лікування ендометріозу є медикаментозна терапія комбінованими контрацептивами або прогестинами [30]. Якщо лікування є неефективним, другою лінією лікування є антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) або агоністи ГнРГ, а також хірургічне втручання [15]. Радикальність хірургічного втручання залежить від бажання пацієнтки мати дітей. У жінок, які більше не планують вагітність, може бути розглянута гістеректомія. Ризик рецидиву ендометріозу після гістеректомії є вкрай низьким і залежить від радикальності операції та супутньої двосторонньої оварієктомії, але не завжди розв'язує питання ХТБ [19, 65].

Найкраща операція – та, якої вдалося уникнути. M. S. Ingber et al. у своєму дослідженні оцінювали частоту операцій на органах малого таза при ХТБ та ендометріозі, який не реагує на медикаментозне лікування, зазначили про необґрунтованість операцій для диференційної діагностики та лікування ХТБ у певної частки пацієнтів [42]. Гістеректомія не гарантує усунення в певному відсотку симптомів захворювання, а існування ХТБ, імовірно, залежить від радикальності операції та централізації болю. Тому в рекомендаціях ESHRE пропонують інформувати жінок про те, що гістеректомія не може бути остаточним методом лікування [30]. Різні методи лікування мають бути застосовані при ХТБ з активним залученням пацієнток. Наприклад, біофідбек-терапія (англ. *biofeedback*) – метод лікування, який дозволяє жінці навчитися контролювати м'язову активність тазового дна за допомогою візуального або звукового зворотного зв'язку. За допомогою вправ і тренувань пацієнтки вчаться розслабляти перенапружені м'язи, що знижує вираженість болю та запалення.

Фармакотерапія ендометріозу: сучасні підходи

Антагоністи ГнРГ, зокрема лікарський засіб Рієко (релуголікс – 40 мг, естрадіол – 1 мг, норетистерон у ацетат – 0,5 мг), є основним патогенетичним методом лікування ендометріозу. Ця комбінація дозволяє ефективно гальмувати ріст ектопічного ендометрія, пригнічувати запальні медіатори та зменшувати вираженість больового синдрому. Довготривале застосування релуголіксу (до 2 років) продемонструвало стабільне зниження вираженості менструального та неменструального болю, диспареунії та покращення функціонального стану пацієнток, при цьому зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) залишалося мінімальним (< 1%) та стабільним протягом лікування [11, 12].

У випадках резистентного перебігу ендометріозу антагоніст ГнРГ (препарат Рієко) забезпечує більш виражену та керовану супресію ендометріїдної тканини. Важливою перевагою лікарського засобу Рієко є можливість перорального застосування з опцією припинення або корекції терапії в будь-який момент, що відрізняє його від ін'єкційних агоністів ГнРГ, які виявляють триваліший фармакологічний ефект [62, 72, 75, 76].

Антагоністи ГнРГ мають низку переваг порівняно з агоністами ГнРГ, зокрема відсутність феномену «спалаху» (*“flare-up effect”*). Цей ефект, характерний для ін'єкційних агоністів, полягає в первинному короткочасному підвищенні рівня гонадотропінів і естрогенів, що супроводжується тимчасовим загостренням симптомів, зокрема болю при ендометріозі [84]. Механізм дії антагоністів ґрунтується на прямій блокаді рецепторів ГнРГ у гіпофізі, що призводить до швидкого зниження рівнів лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів без фази їхнього первинного підвищення. Відповідно, рівень естрогенів знижується одразу і без тимчасового підвищення, що робить лікування більш контрольованим і безпечним з огляду на вираженість болю на початку терапії [75, 76, 80, 81].

Особливої уваги заслуговує застосування Рієко при синдромі міофасціального болю (МФС), який часто ускладнює клінічний перебіг ендометріозу. При застосуванні агоністів ГнРГ ефект «спалаху» може посилювати симптоми МФС через тимчасове підвищення рівня естрогенів, що зумовлює загострення запальних процесів і м'язових спазмів, особливо у пацієнток із підвищеною гормональною чутливістю [82, 84]. Це може утруднювати контроль болю і знижувати якість життя хворих. Тому антагоністи ГнРГ (Рієко) є більш оптимальним вибором для пацієнток із поєднанням МФС та ендометріозу. Зниження рівня естрогену без ефекту «спалаху» під час лікування допомагає зменшити запалення, вираженість м'язового спазму і полегшити біль, пов'язаний із гормональними коливаннями, що є важливою перевагою для жінок із чутливістю до гормональних змін (наприклад, при болю, який загострюється у різні фази менструального циклу або в період менопаузи) [56, 57]. Таким чином, через відсутність ефекту «спалаху» антагоністи ГнРГ (Рієко) є оптимальним варіантом терапії для пацієнток, в яких важливо уникнути загострення

симптомів на початку лікування, особливо при коморбідності МФС та ендометріозу [24]. Таким чином, перевагами антагоністів ГнРГ (Рієко) є:

- відсутність ефекту «спалаху»: антагоністи ГнРГ, на відміну від агоністів, не викликають початкового підвищення рівня гонадотропінів, що дозволяє уникнути тимчасового загострення симптомів на початку терапії;
- швидке зниження рівня естрогенів, що сприяє швидшому полегшенню вираженості симптомів, зокрема болю;
- контрольована терапія: антагоністи ГнРГ (Рієко) мають контрольований період напіввиведення, що дозволяє припинити терапію в будь-який момент у разі виникнення побічних ефектів;
- покращення емоційного стану: застосування антагоністів ГнРГ (Рієко) асоціюється з меншим ризиком емоційної лабільності, вираженості головного болю та іншими побічними ефектами, порівняно з агоністами;
- після припинення застосування лікарського засобу Рієко відбувається швидке відновлення менструального циклу та фертильності. Це особливо важливо для пацієток, які планують вагітність у майбутньому, оскільки дозволяє уникнути затримки відновлення овуляторної функції, характерної для агоністів ГнРГ [62];
- зручність застосування: антагоністи ГнРГ (Рієко) доступні в пероральній формі, що полегшує прийом і підвищує комплаєнс пацієток.

Згідно з рекомендаціями ACOG, Національного інституту здоров'я дитини та розвитку людини (The National Institute of Child Health and Human Development – NICHD), ESHRE, а також результатами сучасних досліджень [62, 82], антагоністи ГнРГ (Рієко) можуть застосовуватися не лише при тяжких або інфільтративних формах ендометріозу, але й у низці інших клінічних ситуацій, серед яких:

- помірний перебіг ендометріозу, за відсутності ефективної відповіді на терапію прогестинами або комбінованими оральними контрацептивами (КОК): больовий синдром зберігається, якість життя не покращується;
- неефективність лікування ХТБ, альгодисменореї чи диспареунії за допомогою прогестинів, КОК або інших методів, навіть у разі, коли діагноз ендометріозу ще не встановлено (період клінічного спостереження);
- поява депресивних симптомів на тлі тривалого прийому прогестинів (наприклад, дієногесту) або агоністів ГнРГ. Часто пацієнтки не повідомляють про зміни психоемоційного стану, тому лікарю важливо активно з'ясувати наявність можливих побічних ефектів цієї терапії;
- поєднання ендометріозу з іншими хронічними больовими станами або з міомою матки, що ускладнює перебіг захворювання;
- наявність ендометріїдних кіст із ризиком прогресування, особливо у жінок із репродуктивними планами або перед початком програм допоміжних репродуктивних технологій;

- післяопераційне медикаментозне лікування у пацієток, які планують вагітність – для зниження ризику рецидиву та підвищення шансів на успішне зачаття;
- необхідність збереження фертильності після короткострокового медикаментозного лікування – антагоністи ГнРГ забезпечують швидке відновлення менструального циклу (у середньому через 31 день – 2 місяці після завершення терапії) [38];
- профілактика рецидиву після лапароскопічного лікування III–IV стадії ендометріозу. У пацієток із I–II стадією ендометріозу дослідження тривають, але вже отримано обнадійливі результати;
- наявність вираженого ХТБ з нейропатичним компонентом;
- менструальні кровотечі на тлі лікування прогестинами, які знижують якість життя.

Антагоністи ГнРГ, на відміну від агоністів, мають більш контрольований та селективний механізм дії. Вони безпосередньо блокують рецептори ГнРГ у гіпофізі, що дозволяє уникнути початкового «спалаху» гонадотропінів та швидко досягати терапевтичного ефекту. Важливою перевагою цієї групи препаратів є здатність підтримувати так зване «терапевтичне вікно» – рівень естрадіолу в межах 40–50 пг/мл. Це дозволяє ефективно контролювати больовий синдром без значного пригнічення ендогенної секреції естрогенів. Підтримання базального рівня естрогенів є критично важливим для збереження мінеральної щільності кісткової тканини, що дозволяє уникнути необхідності застосування додаткових препаратів для захисту кісток. Також підтверджено атрофію ендометріїдних вогнищ на фоні терапії антагоністами.

Важливо усвідомлювати, що антагоністи ГнРГ (Рієко) впливають не лише на репродуктивну систему, а й на ЦНС, що має значення при хронічному больовому синдромі (можливо й при ЦС). Антагоністи ГнРГ (Рієко) взаємодіють із такими структурами головного мозку, як гіпокамп, мигдалина та сіра речовина, що потенційно може покращувати настрій, когнітивні функції (зокрема пам'ять) та лібідо, особливо актуально для пацієток з ендометріозом [36]. Комбінація релуголікс 40 мг / естрадіол 1 мг / норетиндрону ацетат 0,5 мг вивчалася в кількох клінічних дослідженнях як варіант тривалої терапії ендометріозу. Одне з найбільш показових досліджень передбачало понад два роки застосування цієї комбінації. Отримані результати продемонстрували стійку ефективність у зменшенні інтенсивності як дисменореї, так і менструального тазового болю. Рівень болю, за даними візуальної аналогової шкали, залишався зниженим протягом усього періоду спостереження, а також не було виявлено нових ризиків щодо безпеки тривалого застосування [11, 12].

При використанні антагоністів ГнРГ, зокрема Рієко, важливо правильно інформувати пацієнтку щодо очікуваного терапевтичного ефекту. Клінічне покращення настає не миттєво: зазвичай потрібно кілька тижнів, перш ніж вираженість симптомів почне зменшуватися. Тому перед будь-яким коригуванням терапії варто зачекати щонайменше 4–6, іноді до 12 тижнів, оцінити динаміку та лише тоді ухвалювати подальші рішення. У цей пері-

од допустимо тимчасово призначити препарати з групи «неврологічної підтримки» для полегшення стану пацієнтки до настання основного ефекту антагоніста.

Таким чином, антагоністи ГнРГ є ефективною та фізіологічно зваженою опцією для лікування широкого спектра клінічних форм ендометріозу, включно з випадками з вираженим болем, недостатньою відповіддю на інші види терапії, а також у пацієнток із репродуктивними планами.

Антагоністи ГнРГ (Рієко) є ефективною альтернативою агоністам ГнРГ у лікуванні ендометріозу, особливо у пацієнток із резистентним перебігом захворювання, вираженим больовим синдромом або планами щодо вагітності. Їх застосування дозволяє досягти швидкого полегшення симптомів, зменшити ризик побічних ефектів і забезпечити контрольовану терапію.

Вибір між антагоністом ГнРГ (Рієко) та дієногестом (Савіс) здійснюється індивідуально на основі клінічних особливостей пацієнтки, стадії захворювання, вираженості больового синдрому, наявності супутніх патологій, репродуктивних планів та ризику побічних ефектів [28].

Серед прогестинів дієногест (препарат Савіс) є рекомендованим лікарським засобом першої лінії завдяки вираженим антипроліферативним і протизапальним властивостям. Згідно з рекомендаціями ESHRE 2022 року, дієногест у дозуванні 2 мг при безперервному режимі застосування забезпечує стабільний контроль симптомів, знижує ризик рецидиву та покращує якість життя пацієнток. Дослідження продемонстрували, що дієногест ефективно зменшує вираженість симптомів дисменореї та диспареунії, а також розмір ендометріодних кіст [67, 69]. Савіс (дієногест 2 мг) має доведену біоеквівалентність із референтним препаратом [34]. Препарат гальмує проліферацію ендометріодних вогнищ без підвищення ризику розвитку тромбозів, зменшує вираженість запального процесу в ендометріодних гетеротопіях, пригнічує активність ароматази та 17 β -гідроксистероїддегідрогенази 1-го типу, що знижує локальний рівень естрогену. Також препарат пригнічує ангиогенез (васкуляризацію патологічних вогнищ) і знижує концентрацію прозапальних цитокінів, що сприяє зменшенню больового синдрому й уповільненню прогресування захворювання.

Однією з ключових терапевтичних переваг саме дієногесту 2 мг (Савіс), на відміну від інших прогестинів, є усунення резистентності до прогестерону, яка може спостерігатися при хронічному ендометріозі. Це досягається внаслідок підвищення чутливості ендометріодної тканини до прогестерону шляхом збільшення співвідношення ізоформ В/А рецептора прогестерону, що забезпечує кращий контроль над захворюванням [39, 67].

Рекомендована схема застосування лікарського засобу Савіс (дієногесту 2 мг): щоденний безперервний прийом протягом ≥ 2 років [64, 67]. Дані також свідчать про безпеку застосування протягом ≥ 5 років за умови регулярного контролю стану кісткової тканини та профілактики остеопенії й остеопорозу [47]. У довготривалому дослідженні (60 міс.) виявлено, що після початкового незначного зниження МЩКТ на 12-му місяці ($-0,92\%$) до 60-го місяця цей показник майже по-

вністю відновлюється до вихідного рівня ($-0,55\%$). Це свідчить про незначний та зворотний характер втрат МЩКТ при тривалому застосуванні дієногесту. Загалом, за належного моніторингу та профілактики (достатнє споживання кальцію, вітаміну D), зниження МЩКТ вважається контрольованим [63, 73]. Таким чином, Савіс (дієногест 2 мг) є ефективним і безпечним препаратом для тривалого застосування (≥ 5 років) у пацієнток з ендометріозом, за умови контролю стану кісткової тканини [66, 67]. Його доцільно застосовувати у таких клінічних ситуаціях:

- легкі та середньотяжкі форми ендометріозу (I–II стадії);
- довготривалий контроль захворювання без медикаментозного дефіциту естрогенів;
- як терапія першої лінії, особливо у пацієнток із помірним ХТБ;
- у жінок, які планують вагітність у майбутньому, після відміни препарату овуляторна функція відновлюється швидше, ніж після застосування агоністів ГнРГ;
- для пацієнток, які надають перевагу пероральній формі – щоденний прийом без необхідності ін'єкцій;
- у перервах прийому препарату Рієко або КОК (Дровеліс, Силует).

Ендометріоз вимагає тривалої терапії з метою забезпечення безпеки лікування та збереження належної якості життя пацієнток [25, 51]. Водночас не всі жінки готові до безперервного застосування гормональних препаратів протягом тривалого часу.

Згідно з даними експертів, збереження функції яєчників є важливим чинником для багатьох пацієнток, що може впливати на їхню готовність продовжувати терапію, робити перерву або змінювати препарат [1].

Тривалість ефективного та безпечного лікування можна забезпечити, використовуючи стратегію контрольованої тимчасової перерви в лікуванні – “drug holidays”. Періодичні контрольовані (мають бути саме контрольовані лікарем) перерви в терапії визначаються індивідуально та застосовуються для: зменшення кумулятивних побічних ефектів, психологічного розвантаження пацієнтки, оцінки потреби в подальшому лікуванні або корекції тактики [1].

Згідно з сучасними рекомендаціями, якщо через 9 міс. застосування дієногесту не вдається досягти адекватного контролю болю, доцільно призначити короткий курс агоністів або антагоністів ГнРГ тривалістю 3 міс. з метою пригнічення активності ендометріодних вогнищ. Після покращення клінічної ситуації можливе відновлення прийому дієногесту [1]. Важливим є й той факт, що позитивний ефект від дієногесту зберігається навіть після припинення лікування. Згідно з даними рандомізованого дослідження III фази, 70–80% пацієнток продовжували відчувати зменшення вираженості болю протягом 6 міс. після завершення терапії [1]. Це свідчить про наявність тривалого посттерапевтичного ефекту лікарського засобу Савіс, який важливо враховувати при плануванні індивідуальної стратегії лікування.

Індивідуалізований підхід в лікуванні ендометріозу та ХТБ дозволяє адаптувати терапію відповідно до по-

треб жінки, забезпечити оптимальний контроль симптомів ендометріозу та підвищити якість її життя [51]. Наприклад, КОК Силует та Дровеліс рекомендовані для пацієнок, які потребують не лише лікування, а й контрацепції при дисменореї, тому що Савіс та Рієко не виявляють контрацептивного ефекту.

При ендометріозі з ХТБ обов'язково призначаються додаткові групи препаратів, які підсилюють ефективність гормональної терапії та впливають на різні патогенетичні ланки захворювання. Оцінка ефективності гормональної терапії проводиться лише на фоні цих препаратів. Медикаментозне неврологічне лікування:

- НПЗП (ацеклофенак (Аертал®)) призначаються за наявності запального компонента, сприяють зменшенню вираженості болю та запалення;
- міорелаксанти: толперизон (Мідокалм), який показаний при спазмі м'язів тазового дна, допомагає зняти м'язове напруження;
- антидепресанти: амітриптилін та інші, застосовуються при нейропатичному й центральному компонентах болю, що сприяє покращенню якості сну та зниженню больової чутливості;
- антиконвульсанти: габапентин і прегабалін ефективні при нейропатичному болю;
- немедикаментозні методи лікування, фізіотерапія: вправи Кегеля (за відсутності гострого болю), електростимуляція, мануальна терапія та міофасціальний реліз (робота з тригерними точками, корекція постави, що знижує навантаження на фасції) дозволяють зменшити спазми м'язів тазового дна;
- когнітивно-поведінкова терапія допомагає змінити сприйняття болю, знизити рівень тривожності та депресії;
- для зменшення м'язового спазму та вираженості нейропатичного болю можуть бути застосовані ін'єкції в тригерні точки: місцеві анестетики, ботулотоксин, стероїди або нейрблокади сідничного або крижового нервів при стійкому больовому синдромі;

- хірургічне лікування виконується за обґрунтованими показаннями при неефективності консервативних методів;
- альтернативні методи (голковколівання, лазерна терапія) мають суперечливі докази ефективності, потребують індивідуального підходу;
- окрема увага приділяється методам, які пацієнти використовують на постійній основі: постуральна корекція, йога, навчання технікам релаксації м'язів тазового дна.

Слід постійно пам'ятати, що гормональна терапія не усуває всі патогенетичні механізми ХТБ, особливо у пацієнок із супутнім МФС. Для таких випадків характерні гіпертонус м'язів тазового дна, наявність тригерних точок і фасціальні контрактири, що вимагає застосування додаткових фармакологічних і немедикаментозних методів впливу. Комплексне поєднання дієногесту (Савіс), антагоніста ГнРГ (Рієко), толперизону (Мідокалм), ацеклофенаку (Аертал®) та габапентину забезпечує багаторівневий вплив на етіопатогенез болю при ендометріозі. Такий підхід дозволяє не лише контролювати вираженість симптомів, а й уповільнювати прогресування захворювання, значно покращуючи якість життя пацієнок. Ефективність лікування ХТБ при ендометріозі залежить не лише від правильно підібраних лікарських засобів, а й від точної діагностики, обґрунтованого терапевтичного підходу та виваженої комбінації методів. Ключове значення має уникнення діагностичних і терапевтичних помилок, адже некоректно встановлений діагноз або неадекватна схема лікування можуть знизити ефективність терапії й навіть погіршити стан хворої. Ведення пацієнок із ХТБ внаслідок ендометріозу потребує мультидисциплінарного підходу, який включає: гормональну терапію (Савіс, Рієко), міорелаксанти (Мідокалм), НПЗП (Аертал®), нейропатичні анальгетики (прегабалін), фізіотерапію, мануальну терапію, когнітивно-поведінкову підтримку. Оптимізація стратегії ведення таких пацієнок дозволяє досягти ефективного контролю болю, запобігти виникненню рецидивів та суттєво покращити якість життя.

Відомості про авторів

Суханова Ауріка Альбертівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (099) 381-21-95. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7387-3994

Гордійчук Ольга Олександрівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 550-776. *E-mail: ogordok@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-6565-4195

Церковнюк Руслан Георгійович – КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», м. Вінниця; тел.: (067) 215-16-78. *E-mail: ruslan.urology@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-7015-2696

Information about the authors

Sukhanova Aurika A. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (099) 381-21-95. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7387-3994

Gordichuk Olga O. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 550-776. *E-mail: ogordok@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-6565-4195

Tserkovniuk Ruslan G. – MNPE “Podilskyi Regional Center of Oncology of the Vinnytsya Regional Council”, Vinnytsya; tel.: (067) 215-16-78. *E-mail: ruslan.urology@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-7015-2696

ПОСИЛАННЯ

1. Zhuk SI, Abdullaev V. Drug treatment of endometriosis: A dialogue between evidence and expectations. *Woman Doctor*. 2025;118(2):8-15.
2. ACOG Management of endometriosis. Practice Bulletin No. 114. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2010;116:223-36.
3. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):249-58. doi: 10.1097/AOG.0000000000002978.
4. American College of Obstetric and Gynecology. Practice Bulletin Num 218: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists chronic pelvic pain [Internet]. Washington: American College of Obstetric and Gynecology; 2020. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin>.
5. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):88-97. doi: 10.1055/s-0036-1597123.
6. As-Sanie S, Brown EL, Imm SJ, et al. Relugolix combination therapy in North American women with endometriosis-associated pain: SPIRIT 1 and 2 trials [abstract no. P-271]. *Fertil Steril*. 2022;118(4):e223.
7. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, Sundgren PC, Clauw DJ, Napadow V, et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *J Pain*. 2016;17(1):1-13. doi: 10.1016/j.jpain.2015.09.008.
8. Ayorinde AA, Bhattacharya S, Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. *Eur J Pain*. 2017;21(3):445-55. doi: 10.1002/ejp.938.
9. Balasubramanian S, Morley-Forster P. Chronic pelvic pain due to peripheral neuropathy: a case report. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(7):603-07. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32194-6.
10. Barcena de Arellano ML, Arnold J, Sacher F, Blöchle M, Staube M, Bartley J, et al. Eutopic endometrium from women with endometriosis does not exhibit neurotrophic properties. *J Neuroimmunol*. 2012;249(1-2):49-55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.04.020.
11. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017;108(1):125-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004.
12. Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, et al. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Hum Reprod*. 2024;39(3):526-37. doi: 10.1093/humrep/dead263.
13. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022;399(10343):2267-79. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5.
14. Berkley KJ. Pathophysiology of endometriosis-associated pain. *Eur J Pain*. 2005;9(4):395-402.
15. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):737-47. doi: 10.1093/humupd/dmu025.
16. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-79. doi: 10.1056/NEJMr0804690.
17. Cardillac C, Levesque A, Riant T, Mortier A, Neunlist M, Perrouin-Verbe MA, et al. Evaluation of a scoring system for the detection of central sensitization among women with chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(5):530.e1-e17. doi: 10.1016/j.ajog.2023.07.044.
18. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994;2(1):43-7. doi: 10.1016/s1074-3804(05)80830-8.
19. Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, Mautone D, Mabrouk M. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(6):464-74. doi: 10.1080/13625187.2019.1662391.
20. Chen H, Malentacchi F, Fambri M, Harath AH, Huang H, Petraglia F. Epigenetics of estrogen and progesterone receptors in endometriosis. *Reprod Sci*. 2020;27(11):1967-74. doi: 10.1007/s43032-020-00226-2.
21. Cheng C, Rosamilia A, Healey M. Diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women with chronic pelvic pain: a prospective observational study. *Int Urogynecol J*. 2012;23(10):1361-6. doi: 10.1007/s00192-012-1711-5.
22. Chung MK, Chung RR, Gordon D, Jennings C. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: Endometriosis and interstitial cystitis. *JSLs*. 2002;6(4):311-4.
23. Cho Y-H, Kim C-K, Heo K-H, Lee MS, Ha I-H, Son DW. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain Pract*. 2015;15(3):279-91. doi: 10.1111/papr.12208.
24. Chwalisz K, Surrey E, Stanczyk FZ. The hormonal profile of norethindrone acetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis. *Reprod Sci*. 2012;19(6):563-71. doi: 10.1177/1933719112438061.
25. Croskeny P. The importance of cognitive errors in diagnosis and strategies to minimize them. *Acad Med*. 2003;78(8):775-80. doi: 10.1097/00001888-200308000-00003.
26. Culley L, Law C, Hudson N, Denry E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(6):625-39. doi: 10.1093/humupd/dmt027.
27. Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J Clin Med*. 2021;10(5):1085. doi: 10.3390/jcm10051085.
28. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457.
29. Vickers AJ, Pencina MJ. Prostate-specific antigen velocity: new methods, same results, still no evidence of clinical utility. *Eur Urol*. 2013;64(3):394-6. doi: 10.1016/j.euro.2013.03.003.
30. European Society of Human Reproduction and Embryology [Internet]. ESHRE Guideline Endometriosis. Amsterdam: ESHRE; 2022. 22 p. Available from: <https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>.
31. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet. Gynecol*. 2018;131:557-71. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469.
32. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1109-125. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154.
33. Flores VA, Vanhie A, Dang T, Taylor HS. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4561-68. doi: 10.1210/jc.2018-01227.
34. Gedeon Richter. Randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of dienogest 2 mg film-coated tablet and visanne (reference) following a 2 mg dose in healthy subjects under fasting conditions (Data on file). Final Integrated Clinical and Statistical Report. Gedeon Richter; 2015. 5 p.
35. Gedeon Richter Plc. Ryeqo (relugolix/estradiol/norethisterone acetate) 40 mg/1 mg/0.5 mg film-coated tablets: EU summary of product characteristics. European Medicines Agency; 2021. 15 p.
36. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMc1000274.
37. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2011;185(6):2162-70. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.064.
38. Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: A phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertil Steril*. 2022;117(3):583-92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.11.013.
39. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yaguchi H, Yamashita Y, et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res*. 2012;5(1):31. doi: 10.1186/1757-2215-5-31.
40. Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):594-611. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02723-0.
41. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(5):540-50. doi: 10.1016/j.jmig.2009.06.017.
42. Ingber MS, Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, Ibrahim IA, Diokno AC. Dilemmas in diagnosing pelvic pain: multiple pelvic surgeries common in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(3):341-5. doi: 10.1007/s00192-007-0453-2.
43. Inzoli A, Barba M, Costa C, Carazita V, Cola A, Fantauzzi M, et al. The Evil Twins of Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis on Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome and Endometriosis. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(23):2403. doi: 10.3390/healthcare12232403.
44. Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(6):1154-9. doi: 10.1016/0002-9378(86)90136-5.
45. Kaya S, Hermans L, Willems T, Rousset N, Mees M. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: A systematic literature review. *Pain Physician*. 2013;16(4):291-308.
46. Kilpatrick LA, Kutch JJ, Tillisch K, Naliboff BD, Labus JS, Jiang Z, et al. Alterations in resting state oscillations and connectivity in sensory and motor networks in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2014;192(3):947-55. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.093.
47. Kim SE, Lim HH, Lee DY, Choi D. The long-term effect of dienogest on bone mineral density after surgical treatment of endometrioma. *Reprod Sci*. 2021;28(5):1556-62. doi: 10.1007/s43032-020-00453-7.
48. Khatri G, Kumar NM, Xi Y, Smith W, Bacsu C, Bailey AA, et al. Defecation versus pre- and post-defecation Valsal-

- va maneuvers for dynamic MR assessment of pelvic floor dysfunction. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(4):1362-72. doi: 10.1007/s00261-019-02208-8.
49. Kontoravdis A, Hassan E, Hassiakos D, Botsis D, Kontoravdis N, Creatsas G. Laparoscopic evaluation and management of chronic pelvic pain during adolescence. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1999;26(2):76-7.
50. Králíčková M, Laganà AS, Ghezzi F, Vetvicka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):1-10. doi: 10.1007/s00404-019-05358-8.
51. Kunz G, Behne C, Maass N. Chronic pelvic pain and its association with pelvic floor disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;120(2):157-63.
52. Labat JJ, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP, Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *NeuroUrol Uroldyn*. 2008;27(4):306-10. doi: 10.1002/nau.20505.
53. Tannenbaum MF, Lee KS, Yoon SY, Levenson RB. Lessons learned in emergency pelvic and first-trimester US: Focus on cognitive biases. *Radiographics*. 2025;45(2):e240101. doi: 10.1148/rg.240101.
54. Levesque A, Riant T, Ploteau S, Rigaud J, Labat JJ; Convergences PP Network. Clinical criteria of central sensitization in chronic pelvic and perineal pain (Convergences PP Criteria): Elaboration of a clinical evaluation tool based on formal expert consensus. *Pain Med*. 2018;19(10):2009-15. doi: 10.1093/pm/pny030.
55. Li-Yun-Fong RJ, Larouche M, Hyakutake M, Koenig N, Lovatt C, Geoffrion R, et al. Is pelvic floor dysfunction an independent threat to sexual function? A cross-sectional study in women with pelvic floor dysfunction. *J Sex Med*. 2017;14(2):226-37. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.11.323.
56. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:8-13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497.
57. Sohi G, Lao N, Caraceni A, Moulin DE, Zimmermann C, Herx L, Gilron I. Nonopioid drug combinations for cancer pain: a systematic review. *Pain Reports*. 2022;7(2):e995. doi: 10.1097/PR9.0000000000000995.
58. Napadow V, Harris RE. What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of 'centralized' pain? *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):425. doi: 10.1186/s13075-014-0425-0.
59. Nguyen PN, Nguyen VT. Evaluating clinical features in intracavitary uterine pathologies among Vietnamese women presenting with peri- and postmenopausal bleeding: A bicentric observational descriptive analysis. *J Midlife Health*. 2022;13(3):225-32. doi: 10.4103/jmh.jmh_81_22.
60. Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, van Ittersum M, Meeus M. How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther*. 2011;16(5):413-8. doi: 10.1016/j.math.2011.04.005.
61. Norman GR, Monteiro SD, Sherbino J, Ilgen JS, Schmidt HG, Mamede S. The causes of errors in clinical reasoning: Cognitive biases, knowledge deficits, and dual process thinking. *Acad Med*. 2017;92(1):23-30. doi: 10.1097/ACM.0000000000001421.
62. Othman ER, Al-Hendy A, Mostafa R, Lambalk CB, Mijatovic V. Oral GnRH Antagonists in combination with estradiol and norethindrone acetate for pain relief associated with endometriosis: A Review of evidence of a novel class of hormonal agents. *Int J Womens Health*. 2024;16:309-21. doi: 10.2147/IJWH.S442357.
63. Park JC, Kim DJ. P-320 Change of bone mineral density after long-term use of dienogest with calcium and vitamin D supplementation after surgical treatment of endometrioma. *Human Reproduction*. 2023;38(1):dead093.678. doi: 10.1093/humrep/dead093.678.
64. Paulo Leonardo-Pinto J, Laguna Benetti-Pinto C, Angerame Yela D. When Solving Dyspareunia Is Not Enough to Restore Sexual Function in Women With Deep Infiltrating Endometriosis Treated With Dienogest. *J Sex Marital Ther*. 2019;45(1):44-9. doi: 10.1080/0092623X.2018.1474411.
65. Rizk B, Fischer AS, Lotfy HA, Turki R, Zahed HA, Malik R, et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):219-27.
66. Robert R, Prat-Pradal D, Labat JJ, Bensignor M, Raoul S, Rebai R, et al. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg Radiol Anat*. 1998;20(2):93-8. doi: 10.1007/BF01628908.
67. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747-53. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
68. Ryder REJ. Ilioinguinal nerve entrapment presenting as chronic pelvic pain. *BMJ*. 1993;306(6886):391-2.
69. Saglik Gokmen B, Topbas Selcuki NF, Aydın A, Yalcin Bahat P, Akça A. Effects of dienogest therapy on endometriosis-related dysmenorrhea, dyspareunia, and endometrioma size. *Cureus*. 2023;15(1):e34162. doi: 10.7759/cureus.34162.
70. Sircus SI, Sant GR, Ucci AA Jr. Bladder detrusor endometriosis mimicking interstitial cystitis. *Urology*. 1988;32(4):339-42. doi: 10.1016/0090-4295(88)90238-5.
71. Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH, et al. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:65-69.
72. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):327-46. doi: 10.1093/humupd/dmq050.
73. Takagi H, Sakamoto J, Sasagawa T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest for up to five years. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2019;46(3):398-402. doi: 10.12891/ceog4720.2019.
74. Radiological Society of North America. Addressing cognitive biases in emergency pelvic and first-trimester US [Internet]. RSNA; 2025. Available from: <https://www.rsna.org/news/2025/april/cognitive-biases-in-pelvic-imaging>.
75. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28-40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089.
76. Taylor HS, Dun EC, Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag*. 2019;9(5):497-515. doi: 10.2217/pmt-2019-0010.
77. Tokushige N, Russell P, Black K, Barrera H, Dubinovsky S, Markham R, et al. Nerve fibers in ovarian endometriomas. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1944-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.074.
78. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain*. 2009;10(11):1113-20. doi: 10.1016/j.jpain.2009.09.001.
79. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouche-louche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008;53(1):60-7. doi: 10.1016/j.euro.2007.09.019.
80. Viardot-Foucault V, Nadarajah S, Lye WK, Tan HH. GnRH antagonist pre-treatment: one centre's experience for IVF-ICSI cycle scheduling. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(4):366-72. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.018.
81. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3):2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030.
82. Xin L, Ma Y, Ye M, Chen L, Liu F, Hou Q. Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(4):1047-56. doi: 10.1007/s00404-022-06862-0.
83. Yang J, Zhang X, Ding X, Wang Y, Huang G, Ye H. Cumulative live birth rates between GnRH-agonist long and GnRH-antagonist protocol in one ART cycle when all embryos transferred: real-world data of 18,853 women from China. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):124. doi: 10.1186/s12958-021-00814-0.
84. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMra1810764.
85. Modanloo S, Dunn S, Stacey D, Harrison D. The feasibility, acceptability and preliminary efficacy of parent-targeted interventions in vaccination pain management of infants: a pilot randomized control trial (RCT). *Pain Management*. 2021;11(3):287-301. doi: 10.2217/pmt-2020-0072.

Стаття надійшла до редакції 08.05.2025. – Дата першого рішення 14.05.2025. – Стаття подана до друку 19.06.2025