

АЛЛЕРГИЯ НА ЛАТЕКС

С. В. Гулько¹, Г. Ю. Бабаджанова^{1,2}✉¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова Министерства образования России, Москва, Россия² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Латекс, получаемый из сока каучукового дерева *Hevea brasiliensis*, используют для изготовления многих медицинских изделий, включая катетеры, баллоны и перчатки. Были идентифицированы сотни аллергенов из натурального каучукового латекса, 15 из которых присвоены официальные номера (от Hev b1 до Hev b15). Природные белки в каучуке связаны как с бессимптомной сенсибилизацией, так и с IgE-опосредованной гиперчувствительностью I типа. При обработке латекса добавляют химические антиоксиданты, которые также могут вызывать реакции гиперчувствительности IV типа. Аллергия на латекс — одна из наиболее частых причин анафилаксии в операционной, и ее распространенность возросла с увеличением использования латексных перчаток начиная с 1980-х гг. Она стала широко известной проблемой среди медицинских работников при ношении перчаток и вдыхании аэрозольных частиц. Цель настоящего обзора — изучение актуальных научных исследований и полученных данных в этой пока еще не до конца изученной области. Кроме этого, повышение информированности врачей и пациентов минимизирует имеющиеся риски появления аллергии на латекс.

Ключевые слова: аллергия на латекс, латекс, латексная анафилаксия, резина, гиперчувствительность I типа

Вклад авторов: С. В. Гулько — поиск литературы и оформление работы; Г. Ю. Бабаджанова — руководство, редакция, внесение правок.

✉ **Для корреспонденции:** Гульнара Юсуповна Бабаджанова
Ореховый бульвар, д. 28, г. Москва, 115682, Россия; babadjanova@rambler.ru

Статья получена: 08.11.2023 **Статья принята к печати:** 15.12.2023 **Опубликована онлайн:** 31.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2021.064

LATEX ALLERGY

Gulko SV¹, Babadjanova GYu^{1,2}✉¹ Lomonosov Moscow State University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia² Pulmonology Research Institute, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Latex, made from *Hevea brasiliensis* sap, is the material used to make many medical products, including catheters, balloons and gloves. Hundreds of allergens from natural rubber latex have been identified, and 15 of them were numbered, from Hev b1 to Hev b15. Natural proteins in rubber cause both asymptomatic sensitization and type I IgE-mediated hypersensitivity. Treatment of latex makes use of chemical antioxidants that can also bring about type IV hypersensitivity reactions. Latex allergy is one of the most common causes of anaphylaxis in the operating room, and its prevalence has been growing since 1980s, together with the popularity of latex gloves. It is a well-known problem among medical professionals, with gloves and inhaled aerosol particles being the sources thereof. This study aimed to review the current scientific research and practical data in this only partially investigated area. In addition, increasing the awareness of doctors and patients minimizes the existing risks of latex allergy.

Keywords: latex allergy, latex, latex anaphylaxis, rubber, type I hypersensitivity

Author contribution: Gulko SV — literature search and article formalization; Babadjanova GYu — management, editing, commenting.

✉ **Correspondence should be addressed:** Goul'nara Y. Babadjanova
Orekhovy bul'var, 28, 115682, Moscow, Russia; babadjanova@rambler.ru

Received: 08.11.2023 **Accepted:** 15.12.2023 **Published online:** 31.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2021.064

Полиизопрен, широко известный как натуральный каучуковый латекс (natural rubber latex — NRL), используют в производстве широкого спектра коммерческих товаров, включая медицинские перчатки и шины для самолетов. Основным источником натурального каучука — это латекс, подобная соку жидкость, получаемая из дерева гевея бразильская — *Hevea brasiliensis* (Hev b). Это дерево выращивают преимущественно в Африке и Юго-Восточной Азии, особенно в Таиланде, Индокитае, Малайзии и Индии [1].

Натуральный каучук находится в сети трубчатых клеток млечника под корой дерева *Hevea brasiliensis*. Он состоит из полимерного углеводорода 1,4-цис-полиизопрена, воды и цитоплазматических органелл и содержит несколько ферментов и структурных белков, участвующих в биосинтезе полиизопрена, коагуляции латекса и защите растений от микробов. Некоторые из этих белков — сильные аллергены, способные привести к сенсибилизации и аллергическим реакциям у людей, подвергнувшись их воздействию. Они могут вызывать выработку иммуноглобулинов E (IgE)

человека, провоцируя ряд аллергических реакций при последующем воздействии [2, 3].

Цель настоящего обзора — изучение актуальных научных исследований и анализ полученных данных об аллергии на латекс.

Терминология

Слово «латекс» может иметь несколько определений. В данном контексте оно относится к натуральному полиизопреновому веществу, представляющему собой жидкость молочного или белого цвета. Она вырабатывается клетками различных семенных растений, таких как молочай и мак. Эта жидкость — источник натурального каучука, гуттаперчи, чикле и гутта-балата, широко используемых в медицине. Кроме того, термин «латекс» может относиться к водной эмульсии синтетического полиизопрена, нитрила, неопрена или пластика, полученных в результате полимеризации. Этот тип

Таблица 1. Аллергены на латекс гевеи бразильской

Название	Описание	Масса (кДа)	Семейство	Кросс-реакция
Hev b 1*	Фактор элонгации резины	58/14.6	–	Папаин, инжир
Hev b 2	Бета 1/3 глюкоканаса	34–36	PR-2	–
Hev b 3*	Пренилтрансфераза	24–27	–	–
Hev b 4	Микрохеликс	110/115	–	–
Hev b 5*	Кислотный белок	16	–	Киви
Hev b 6.01	Препропротеин гевеина (прохевиин)	20	PR-3	Авокадо, банан, каштан
Hev b 6.02*	Белок гевеи (зрелый гевеин)	4,7	PR-3	Авокадо, банан, каштан
Hev b 6.03	С-концевой фрагмент гевеина	15,3	PR-3	Авокадо, банан, каштан
Hev b 7	Гомолог пататина (Hev b 7.01/7.02)	43–46	–	Картофель (пататин Sol t 1)
Hev b 8	Профилин гевеи	14–14,2	Профилин	Пыльца, сельдерей
Hev b 9	Энолаза гевеи	51	–	Плесень
Hev b 10	Mn супероксид дисмутаза	22–26	–	Плесень
Hev b 11	Хитиназа I класса	33	PR-3	Банан, авокадо
Hev b 12	Липид-трансферный белок	9,4	PR-14	Персик и др. косточковые фрукты
Hev b 13	Эстераза	42	–	–
Hev b 14	Хитиназа, семейство гликозидазных гидролаз 18	30,2	–	–
Hev b 15	Ингибитор сериновой протеазы	8	PR-6	Пшеница
Hev b CitBP	Цитратсвязывающий белок	27	–	–
Hev b CyP	Циклофилин-ротамаза	18	–	–
Hev b GADPH	Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа	37	–	–
Hev b HSP80	Белок теплового шока	80	–	–
Hev b IFR	Изофлаворедуктаза	35	–	–
Hev b PRS	Субъединица протеасомы	2	–	–
Hev b TRX	Тиоредоциноксидредуктаза	12	–	–
Hev b UDPGP	Уридин дифосфат-глюкоза-пирофосфорилаза	52	–	–

Примечания: патогенез-ассоциированный белок; Sol t: *solanum tuberosum*. * — «Индикаторные» белки, полезные для оценки содержания аллергенов в резиновых изделиях или в качестве маркеров загрязнения окружающей среды.

латекса используют в производстве покрытий, клеев, медицинских перчаток и др.

Аллергены латекса гевеи

Известно около 250 различных типов полипептидов NRL, из которых 60 могут связываться с антителами IgE человека. Из них только 15 ключевым аллергенам были присвоены официальные номера (от Hev b 1 до Hev b 15) Комитетом по международной номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических обществ (UIS) [4, 5]. 15 аллергенных белков гевеи выполняют широкий спектр функций: биосинтез каучука, устойчивость к болезням, структура и домашнее хозяйство. Кроме того, были идентифицированы девять других белков гевеи, которые могут вызывать выработку антител IgE (табл.).

Среди аллергенов гевеи наиболее сенсibilизирующие — Hev b 1, 2, 3, 4, 5, 6.02, 7.01 и 13 [4, 5]. Клиническое значение некоторых аллергенов гевеи (Hev b 2 и Hev b 13) пока представляет собой предмет споров. Тем не менее, эта дискуссия носит в основном академический характер, поскольку лечение человека с аллергией на латекс предполагает отказ от всех аллергенов Hev b.

Индикаторные аллергены гевеи

В табл. описаны четыре белка гевеи, которые можно использовать в качестве «индикаторных» аллергенов для оценки содержания аллергенов в резиновых изделиях или

для указания на присутствие латекса в окружающей среде [6]. Два из этих аллергенов, Hev b 1 (фактор удлинения каучука) и Hev b 3 (пренилтрансфераза), связаны с поверхностью частиц полиизопренового каучука и требуют прямого контакта слизистой оболочки с изделиями из каучука *Hevea*, например, во время операции, для сенсibilизации человека к этим аллергенам. Аллергены Hev b 5 (кислый белок) и Hev b 6.01/6.02 (зрелый гевеин) растворимы и присутствуют в латексном цитозоле или сыворотке С. Они в основном высвобождаются из пропитанных резиновых изделий, особенно из латексных перчаток, и переносятся через аэрозольный порошок, используемый для надевания перчаток, или в окружающую среду. Эти белки — основные аллергены, участвующие в сенсibilизации медицинских работников.

Перекрестная сенсibilизация между латексом, фруктами и пылью

Перекрестно-пищевая аллергия на латекс — состояние, при котором от 30 до 50% людей с аллергией на латекс также испытывают повышенную чувствительность к определенным свежим фруктам и продуктам растительного происхождения [7]. Реакции могут быть серьезными, и до 50% зарегистрированных пищевых реакций — анафилактические. Продукты, содержащие перекрестно-реактивные аллергены, включают бананы, киви, авокадо, каштаны, папайю, белый картофель и помидоры. Аллергены в них имеют структурную гомологию с аллергенами Hev b в

латексе (табл.). Основным паналлергеном, ответственным за большую часть перекрестной реактивности фруктов и латекса, служит белок, связанный с защитой, хитиназа класса 1, имеющая структурную гомологию с Hev b 6.01. Hev b 5 имеет гомологию с кислым белком киви, персика и абрикоса, а Hev b 6.02 — с агглютинином и эндохитиназой зародышей пшеницы в авокадо и банане. Hev b 7.01 и Hev b 7.02 — эстеразы, имеющие структурную гомологию с пататином (Sol t 1) — основным запасным белком в клубнях картофеля. Hev b 8 — профилин, способствующий перекрестной реактивности с другими высокосенсибилизирующими профилинами деревьев, травы, пыльцы сорняков и продуктов питания [8–10].

Обработка латекса гевеи

NRL можно разделить центрифугированием на три отдельных слоя [1]. Самый верхний содержит частицы натурального каучука, которые нерастворимы в воде и имеют высокие уровни Hev b 1 и 3. Средний слой, или сыворотка С, содержит растворимые белки и растительные ферменты, включая Hev b 5, 7, 8 и 9. Нижний слой — осадок или В-сыворотка, состоящая из гевеаминов, гевеина и других белков с хитиназой и лизоцимной активностью. Эта фракция богата Hev b 2, 4, 6.01/6.02, 7, 10, 11 и 13. Сывороточные белки В и С водорастворимы и используются для создания диагностических экстрактов кожных тестов.

NRL можно обрабатывать двумя способами [11]. Примерно 90% NRL подвергают кислотной коагуляции и используют для производства формованных резиновых изделий: шин, плунжеров для шприцев и подошвы для обуви. Этот процесс снижает аллергенность продукта. Оставшиеся 10% аммонизируют и используют для создания резиновых изделий: перчаток, катетеров и воздушных шаров. Эти продукты содержат более высокие уровни латексных аллергенов, включая Hev b 5, Hev b 6 и Hev b 13, и становятся основной причиной аллергических реакций на белки NRL. Производимые сегодня латексные перчатки могут содержать пониженные уровни экстрагируемого латексного белка за счет обработки протеазами, однако они все еще включают определенное количество аллергенного белка. Латексные перчатки без пудры обычно содержат самые низкие уровни аллергенов из-за процесса окончательной промывки хлором.

Эпидемиология

Использование латексных перчаток из натурального каучука медицинскими работниками вызвало всплеск распространенности латексной аллергии в середине–конце 1990-х гг. Это спровоцировало повсеместный отказ от латексных перчаток с пудрой, что привело к снижению числа новых случаев аллергии на латекс среди медицинских работников и пациентов, перенесших несколько операций [12]. Однако опудренные перчатки и другие изделия из натурального каучука, например, мочевые катетеры, все еще используют в некоторых странах, из-за чего аллергия на латекс остается там серьезной проблемой. Флористы, продавцы продуктов питания и пациенты, например, находящиеся на диализе, также подвержены риску развития аллергии [13].

Эпидемия аллергии на латекс была вызвана несколькими факторами в Северной Америке и Европе. В 1992 г. Управление по охране труда и гигиене труда



Рис. Контактный дерматит

США (OSHA) выпустило Стандарт по переносимым с кровью патогенам, требующий использования защитных перчаток [12], а «универсальные меры предосторожности» расширили использование медицинских перчаток. Латекс стали обрабатывать быстро, а не хранили в течение длительного периода, что свело к минимуму степень денатурации белка, которая естественным образом происходит во время хранения. Эти факторы увеличили количество аллергенного белка в сырье и готовых медицинских перчатках, усугубив проблему аллергии на латекс среди медицинского сообщества [12, 14, 15].

Распространенность в общей популяции

Распространенность аллергии на латекс варьируется в зависимости от численности населения и методов, используемых для выявления новых случаев. Кожные пробы и серологические методы ориентированы на обнаружение Hev b 6.02 — наиболее распространенного аллергена в латексных экстрактах [16]. В середине 1990-х от 3 до 9,5% населения в целом имели антитела IgE к NRL. Однако с увеличением отказа от NRL распространенность сенсибилизации к латексу снизилась до < 1% к 2006 г. Показатели клинической аллергии еще более снижены, но не включают пациентов с аллергическим контактным дерматитом, не являющимся IgE-опосредованным [7].

Распространенность среди медицинских работников

Аллергия на латекс стала серьезной проблемой для здоровья в конце 1980-х гг., особенно среди медицинских работников, которые подвергались воздействию аллергенов гевеи через порошковые латексные перчатки, что приводило к прямому контакту с кожей и вдыханию аэрозольных аллергенов [17]. К середине 1990-х гг. распространенность сенсибилизации к аллергенам гевеи среди медицинских работников общей практики оценивали в 12,1%, но с введением неопудренных перчаток она снизилась до 4–7%. Однако аллергия на латекс все еще происходит на воздушные шары, пластины из латекса, резиновые платки, используемые в стоматологии [18].

В западных странах, где были приняты общие правила отказа от перчаток из натурального каучука, пандемия COVID-19 привела к ослаблению государственного контроля над типом заказываемых перчаток. Однако

в таких регионах, как Азия, где не введена общая практика отказа, аллергия на латекс остается актуальной проблемой [19].

Распространенность латексной аллергии среди пациентов, перенесших несколько операций

Латексная сенсibilизация и аллергия распространены у лиц, перенесших множественные операции, особенно на органах брюшной полости или мочеполовой системы. Детей с расщелиной позвоночника (Spina bifida) относят к группе высокого риска, так как часто подвергаются воздействию латекса в результате многочисленных операций, катетеризации мочевого пузыря и ручного удаления прямой кишки. Было подсчитано, что от 1/3 до 2/3 детей, перенесших операции в 1990-х гг., стали чувствительными к аллергенам гевеи. Однако в некоторых частях мира распространенность аллергии на латекс у пациентов с миеломенингоцеле остается высокой и составляет 19,5%, а наличие более пяти операций — наиболее важный фактор риска для этого состояния [20].

Факторы риска

Основными факторами, повышающими риск развития аллергии на латекс, становятся профессиональные воздействия и склонность к атопии. Люди с экземой или аллергией на фрукты и овощи также более склонны к развитию аллергии [21]. Медицинские работники-атопики с аллергией на латекс с большей вероятностью имеют определенные полиморфизмы промоторов интерлейкина (IL), такие как IL13 и IL18, по сравнению с людьми без атопии [21]. Однако у пациентов с расщелиной позвоночника или экстропией мочевого пузыря и сопутствующей аллергией на латекс не наблюдают повышенной частоты этих полиморфизмов. Вместо этого факторами риска для данных пациентов служат количество предыдущих операций и история атопического заболевания [22].

Клинические проявления

На симптомы, возникающие при реакции на латекс, влияют различные факторы, в том числе способ воздействия, количество аллергена, присутствующего в продукте из натурального каучука, и основной механизм реакции (раздражающий, не-IgE-опосредованный или IgE-опосредованный) [23].

Люди, носящие медицинские перчатки из латекса Nevea, чаще всего жалуются на сухую, потрескавшуюся и раздраженную кожу [24]. Обычны также эритема и образование пузырьков. Эта сыпь выглядит как аллергический контактный дерматит, но ее нельзя отнести к гиперчувствительности замедленного типа к добавкам в перчатках. Наоборот, это раздражающий контактный дерматит, обусловленный потоотделением из-за окклюзии перчаткой, длительным контактом с щелочным pH, вызванным кукурузным крахмалом, используемым во многих порошковых перчатках, частым мытьем рук и использованием агрессивных средств для них.

Аллергический контактный дерматит

Кожная сыпь и зуд — распространенные симптомы аллергического контактного дерматита, возникающие через 1–4 дня после контакта кожи с изделием из NRL. Сыпь первоначально проявляется как острый экзематозный

дерматит, часто с везикулами, затем становится сухой, покрывается корками и лихенифицируется. Реакция лихенизации (утолщение кожи с подчеркнутыми складками или рисунком, которое имеет вид глубоких бороздок и морщин) представляет собой гиперчувствительность замедленного типа (тип IVc), опосредованную Т-клетками, запускаемую химическими веществами-окислителями и ускорителями (тиурамы, карбаматы, бензотиазолы, тиомочевина, амины), используемыми в процессе производства латекса, то есть это реакция не на аллергены Hev b. Однако контактный дерматит может увеличить риск IgE-опосредованной сенсibilизации к латексу из-за повышенной абсорбции аллергенов через кожные повреждения [25].

Аллергическая контактная крапивница

Аллергическая контактная крапивница или контактный дерматит — реакция гиперчувствительности немедленного типа (тип I), опосредованная IgE, и характеризующаяся контактной крапивницей (рис.) [26]. О таком типе реакции часто сообщают медицинские работники, использующие медицинские перчатки из латекса. В течение 10–15 мин после контакта с кожей могут появиться покраснение, зуд, волдыри и сыпь.

Риноконъюнктивит и астма

При использовании порошковых латексных перчаток выделяются аллергены гевеи в виде дымки, способные вызывать симптомы ринита и астмы у людей, чувствительных к латексу [23]. Симптомы вызванного латексом чихания, зуда, слезотечения, заложенности носа и насморка аналогичны симптомам сезонной аллергии на пыльцу.

Существовавшая ранее астма не обязательна для развития латекс-индуцированной астмы. Аллергические симптомы, поражающие верхние и нижние дыхательные пути, могут быть настолько серьезными, что некоторым лицам, подвергающимся воздействию латекса на работе, приходится уходить с нее, если их работодатель не сможет устранить или значительно уменьшить воздействие латекса на них [25, 23].

Анафилаксия

Имеются сообщения об анафилактических реакциях, возникающих в результате использования различных продуктов, содержащих латекс, как в медицинских, так и в немедицинских условиях [25, 27, 28]. Продукты, чаще всего вызывающие анафилаксию, включают:

- перчатки;
- катетеры с баллонным наконечником;
- стоматологические коффердамы или пластины из латекса, предназначенные для изоляции одного или нескольких обрабатываемых зубов от остальной полости рта во время лечения;
- презервативы;
- клеи для наращивания волос;
- игрушечные шарики;
- пустышки, прорезыватели, соски для бутылочек.

Диагностика

Диагностика аллергии на латекс может быть затруднена. Лучший способ определить наличие аллергии — это тщательно изучить анамнез, особенно в отношении

воздействия и симптомов. Хотя для подтверждения диагноза можно использовать кожные тесты, пока не доступные в России, серологию и провокационные тесты, они имеют ограничения из-за недоступности реагентов, переменной чувствительности и специфичности, а также вероятности развития тяжелых реакций.

История болезни

Для диагностики латексной аллергии необходим тщательный клинический анамнез аллергических реакций, связанных с воздействием продуктов, содержащих NRL [29]. Если у пациента возникает немедленная реакция гиперчувствительности на продукт в течение нескольких минут после контакта и есть подозрение на NRL, следует провести тщательную оценку всех потенциальных аллергенов, поскольку причиной может быть другой аллерген. Например, в случае, когда у женщины с аллергией на коровье молоко возникла опасная для жизни анафилактическая реакция сразу же после использования новых перчаток для кикбоксинга, позже было обнаружено, что триггером был не NRL, а казеин — компонент коровьего молока, входящий в состав наполнителя перчаток [30].

Аллергия на латекс связана с различными факторами риска: дерматитом рук, аллергией на фрукты/овощи и атопией. Если есть подозрение на аллергию на латекс, основанное на клиническом анамнезе, следующим шагом будет проведение тестов для подтверждения сенсибилизации к аллергенам гевеи путем либо кожных проб, либо обнаружения специфичных к гевее IgE в сыворотке. ПАТЧ-тестирование (аппликационные тесты) также можно использовать для дифференциации между клеточно-опосредованными реакциями гиперчувствительности замедленного типа на компоненты латекса Nev b и реакциями гиперчувствительности немедленного типа, вызванными IgE-антителами в ответ на химические вещества, добавляемые к каучуку [29]. К сожалению, все эти тесты пока недоступны в России.

Объективные исследования для выявления латексной аллергии

В разных странах существуют разные рекомендации по диагностическим тестам, используемым для подтверждения наличия аллергии на латекс.

Стратегии исследования и доступные реагенты

В США специфичные к NRL IgE-антитела в сыворотке можно обнаружить с помощью автоматических анализаторов, одобренных Federal Drug Administration (FDA). Эти системы, такие как ImmunoCAP и Immulite, обычно используют в лабораториях клинической иммунологии [31, 32]. В странах, где доступны известные реагенты для кожных тестов, сначала может быть проведена кожная проба с уколом или проколом, а затем серология на латекс-специфичные IgE-антитела с использованием одного из методов автоматических анализаторов, если результаты кожных проб не соответствуют диагнозу, основанному на истории болезни пациента [33, 34].

Кожные пробы

Использование экстрактов сывороточных белков В и С из NRL при проведении кожных проб — надежный и

безопасный метод диагностики аллергии на латекс. Эффективность этой процедуры можно повысить путем стандартизации экстрактов аллергенов и их стабильности, как это было рекомендовано в предыдущих исследованиях [29–32].

В Европе и Канаде прокол кожи обычно проводят с глицеринированными латексными экстрактами гевеи, по крайней мере, из трех коммерческих источников [33]. Экстракты готовят с использованием стерильной отфильтрованной сыворотки С, полученной из не- или аммонизированного NRL, а затем глицеринируют для сохранения их стабильности и продления срока хранения. Сыворотка С содержит как растворимые, так и лютоидные аллергены, которые высвобождаются из частиц каучука. Неаммонизированная форма сыворотки С, используемая в европейских реагентах для кожных тестов, имеет обширный аллергенный состав.

Чтобы диагностировать аллергию на латекс, проводят кожный тест с использованием ланцета для прокола кожи последовательными концентрациями экстракта NRL. Однако были сообщения об анафилаксии, вызванной этой процедурой. Чувствительность и специфичность этого теста варьировались от 65 до 96% и от 88 до 94% %, соответственно, у детей с крапивницей, риноконъюнктивитом и/или астмой в анамнезе с подозрением на аллергию на латекс [34].

В США нет доступных коммерческих реагентов для кожных тестов, а экстракты, приготовленные в офисе из продуктов NRL, сильно различаются по содержанию аллергенов. Это вызывает опасения по поводу ложноотрицательных результатов диагностических кожных проб и возможности системных реакций из-за нестандартизированных экстрактов. Прокол изделия, содержащего гевею, также не рекомендуют, поскольку невозможно определить, какое количество аллергена было распределено в коже, что ведет к риску системной аллергической реакции в результате воздействия высоких доз или непреднамеренного вдоха [35].

Серологическое исследование

Когда коммерческие реагенты для кожных тестов на NRL недоступны, предпочтительной альтернативой становится тест определения специфичных IgE к латексу [29, 34–36]. Существует два широко используемых серологических метода: ImmunoCAP и автоанализаторы Immulite [36]. Автоанализатор Noveos, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и используемый в Европе, устраняет проблемы, связанные с интерференцией IgE-антиглюкозидов и экзогенного биотина, возможные при использовании ImmunoCAP и Immulite соответственно. Эти тесты включают инкубацию сыворотки человека с реагентом, содержащим иммобилизованный NRL с аллергеном в составе, и обнаружение связанного IgE-антитела с реагентом, меченным ферментом, против человеческого IgE. Сообщаемый нижний предел количественного определения для этих тестов составляет 0,1 кЕд/л (0,24 нг/мл). ImmunoCAP и Immulite обладают диагностической чувствительностью и специфичностью приблизительно 70% и > 95% соответственно [37, 38]. Микроматрица на основе чипа, содержащая восемь рекомбинантных аллергенов Nev b, показала лучшую специфичность в отношении антилатексных IgE, но она более дорогостоящая и обладает меньшей аналитической

чувствительностью, чем одиночные анализы IgE [39]. ImmunoCAP ISAC может различать пациентов с аллергией на латекс и сенсибилизацией, а также идентифицировать сенсибилизированных, но бессимптомных лиц [40]. Однако его диагностическая чувствительность низка (55%) для обнаружения антител IgE, по крайней мере, к одному аллергену Nev b у пациентов с аллергией на латекс и положительными кожными тестами.

Провокационные тесты

Описаны различные методы провокации, в том числе использование перчаток, назальный и ингаляционный провокационные тесты, основанные на развитии латекс-индуцированных кожных реакций или аллергических симптомов верхних и нижних дыхательных путей в качестве конечной точки теста [41–45]. Однако большинство из этих методов по-прежнему считают исследовательскими процедурами и не рекомендуют для рутинного клинического использования.

Выявление перекрестной пищевой аллергии

Для пациентов с аллергией на латекс, которые специально запрашивают тестирование на возможную перекрестную чувствительность, могут быть рассмотрены кожные прик-тесты с пищевыми экстрактами или определение специфических IgE к пищевым аллергенам. Однако тестирование ограничено, т. к. проведение кожных или серологических тестов без предшествующей реакции может привести к «положительным» результатам на наличие антител IgE, которые могут не иметь клинического значения и привести к ненужным мерам по предотвращению контакта с аллергеном.

Механизмы развития аллергии на латекс

Аллергия на латекс может проявляться двумя способами: отсроченными (тип IV) или немедленными реакциями типа I. Лица с отсроченной гиперчувствительностью, приводящей к контактному дерматиту, связанному с химической сенсибилизацией ускорителями, имеют более высокую вероятность развития системных реакций, опосредованных IgE (тип I) [37]. Таким образом, все лица с чувствительностью к латексу, подтвержденной положительным ответом IgE-антител к NRL, должны лечиться одинаково.

Стратегии предотвращения или лечения аллергии на латекс

Существует четыре возможных стратегии предотвращения или лечения аллергических симптомов после того, как у человека диагностирована аллергия на латекс:

- отказ — наиболее эффективный и экономически выгодный подход заключается в предотвращении контакта с аллергенами NRL [46–50]. Распространенность аллергии на латекс значительно снизилась среди медицинских работников и населения в целом во многих районах, а в некоторых случаях стала неопределяемой из-за широко распространенных мер по предотвращению контакта с аллергеном. Это включает в себя реализацию практической «безопасной от латекса» (не «безлатексной») стратегии, которая была принята большинством медицинских, стоматологических учреждений и домов престарелых [49];

- фармакотерапия — может использоваться для лечения острых и хронических аллергических симптомов, но более предпочтительный подход состоит в предотвращении реакций и возможности повышенной сенсибилизации. К сожалению, превентивная фармакотерапия обычно малоэффективна;

- иммунотерапия (ИТ) — имеет ограниченное применение из-за отсутствия утвержденных экстрактов терапевтического NRL и высокой частоты побочных реакций при использовании экспериментальных экстрактов [47, 50, 51]. Они также не утверждены и по сей день;

- анти-IgE-терапия — в настоящее время проводят исследования по использованию анти-IgE-терапии для пациентов с аллергией на латекс, опосредованной IgE, хотя она еще не одобрена для данного применения [52]. В некоторых случаях лечение анти-IgE сочетают с ИТ. Однако важно отметить, что оно может быть дорогостоящим, а его пригодность зависит от массы тела пациента и общего уровня IgE в сыворотке, который должен находиться в диапазоне от 30 до 700 кЕд/л [52, 53].

Отказ от использования латекса в учреждениях

Среда с безопасным латексом

Достижение полностью свободной от NRL среды — нереалистичная цель. Вместо этого эффективное предотвращение аллергии на латекс в медицинских учреждениях было достигнуто за счет создания «среды с безопасным латексом», в которой приоритет отдают контролю воздействия аллергенов латекса на медицинских работников, население в целом и людей с аллергией на NRL.

Латексные консультативные комитеты

Большинство медицинских учреждений в США создали латексные комитеты и программы, направленные на устранение воздействия аллергенов NRL [48, 54–56]. Были созданы междисциплинарные консультативные комитеты, обычно состоящие из местных экспертов, обладающих знаниями в различных областях, таких как юридические вопросы, закупки, охрана труда, аллергия и использование перчаток в хирургии, анестезиологии и других областях медицины [46, 54, 57, 58], а также комиссии для предоставления консультаций по всем вопросам, связанным с латексом.

Экологическая политика безопасности латекса

Создание «среды с безопасным латексом» включает в себя реализацию политики, направленной на замену продуктов, содержащих NRL, синтетическими альтернативами без нее в составе, или на выявление продуктов NRL, выделяющих меньше латексных аллергенов. Использование неопудренных латексных перчаток помогает свести к минимуму воздействие аллергенов NRL в медицинских учреждениях и других отраслях, где часто используют продукты NRL [59].

Медицинские/хирургические перчатки

В период с 1980 по 2010 г. первичным источником воздействия NRL в медицинских учреждениях была опудренная смотровая/хирургическая перчатка [48, 59, 60]. Количество аллергенного белка, выделяемого из

латексных перчаток, может быть измерено, и некоторые учреждения перешли на синтетические альтернативы из-за более высокого содержания NRL [61–63]. Другие полностью отказались от перчаток, содержащих гевею [49, 54, 56, 58]. Несколько учреждений создали более безопасную среду, используя неопудренные латексные перчатки с низким содержанием аллергенов [64, 65].

Возможно, настало время более широко пересмотреть использование перчаток NRL, которые выделяют белок с низким содержанием латекса или вообще не выделяют его, наряду с синтетическими медицинскими перчатками, что было особенно актуально в связи с повышенным спросом на них во время пандемии COVID-19. Однако не существует общепринятого критерия, такого как использование < 0,15 мкг/г перчатки суммарных аллергенов Hev b 1, 3, 5 и 6.02, который был бы принят производителями или регулирующими органами для определения перчаток как имеющих низкий аллергенный потенциал, хотя этот вопрос пока рассматривают [46]. Кроме того, можно ли показать, что «партия» перчаток NRL, изготовленных на производственной линии, содержит < 0,15 мкг/г перчатки суммарного аллергена Hev b на каждом этапе производственного процесса [66–68].

Медицинские работники с высоким риском аллергии на латекс и сенсibilизированные пациенты

Учреждения, где работают лица с аллергией на латекс, должны соблюдать строгие правила по предотвращению такого воздействия. Эти правила должны, по крайней мере, разрешать использование неопудренных латексных изделий с низким содержанием белка для всех работников и безлатексных изделий для сенсibilизированных людей. Использование коллегами неопудренных латексных перчаток с низким содержанием белка может уменьшить симптомы у работников с аллергией, но не устранить их полностью [69].

Мониторинг продукции NRL и окружающей среды

Оценка количества аллергенов гевеи, которые выделяются из различных продуктов, особенно медицинских перчаток, и мониторинг уровней этих аллергенов в воздухе на рабочих местах имеют решающее значение для подтверждения эффективности новых медицинских перчаток NRL с низким содержанием белка при создании безопасной рабочей среды.

Американское общество по тестированию материалов (ASTM International) одобрило три стандартизированных теста для оценки безопасности продуктов, содержащих NRL, и для мониторинга переносимых по воздуху аллергенов на рабочих местах, где используют эти продукты. Среди указанных тестов наиболее предпочтителен иммуноферментный анализ (IEMA; ASTM D7427-08), поскольку он обеспечивает наиболее точное предсказание содержания аллергенов в продукте. В то же время другие тесты на аллергены гевеи, например, анализ конкурентного ингибирования [70], основанный на IgE человека против латекса, все еще используют в отдельных лабораториях для исследовательских целей, причем для этого нужны большие количества сыворотки человеческого IgE против латекса [71].

Аллергены гевеи — *Hevea brasiliensis* (Hev b) 1, 3, 5 и 6.02 — представляют собой четыре ключевых аллергена, используемые для мониторинга уровней аллергенов в

продуктах и окружающей среде. Количественные оценки этих аллергенов могут быть получены с использованием IEMA на основе моноклональных антител с двумя участками (ASTM D7427-08) в экстрактах продуктов и образцах окружающей среды. Аллергенная активность резинового изделия не может быть эффективно оценена посредством количественного определения только Hev b 1 и *Hevamine*. Анализ ингибирования IgE ELISA показал, что суммарные концентрации Hev b 1, 2, 5 и 6.02 должны быть менее 0,15 мкг/г перчатки, что свидетельствует о низком аллергенном потенциале. В более раннем исследовании было предложено пороговое значение в 0,5 нг/г³ воздуха для содержания латексных аэроаллергенов, что указывает на более безопасную рабочую среду. Однако этот порог не был квалифицирован с использованием ASTM D7427-08 IEMA для содержания аллергенов [71–77].

Наличие белков гевеи, вызывающих реакцию антител, можно определить с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) антигена ASTM D6499 [78, 79]. Однако у этого метода есть ограничения, поскольку он не позволяет дифференцировать латексные аллергены, индуцирующие IgE, и антигены, не индуцирующие IgE. Подобно анализу общего белка, анализ антигена гевеи не подходит для определения «безопасности от латекса» продуктов и окружающей среды, что требует оценки точного содержания аллергенов.

Первоначальным анализом для измерения общего содержания белка гевеи в экстрактах продуктов или образцах окружающей среды был модифицированный тест Лоури (ASTM D5712) [78, 80]. Это один из колориметрических методов определения белков в растворе, имеющий, однако, ограниченную полезность для определения уровней аллергенного белка гевеи из-за его низкой аналитической чувствительности. Кроме того, посредством него нельзя различить аллергенные и неаллергенные белки гевеи. В 2016 г. ASTM International опубликовало информацию об иммунологическом методе для определения четырех аллергенных белков гевеи — Hev b 1, 3, 5, 6.02. Однако этот количественный метод можно использовать как показатель содержания аллергенов, но не общего содержания аллергенов, которые могут выделяться из продукта.

Альтернативы NRL

Синтетические эластомеры и каучук, не содержащий гевеи (Yulex), были разработаны для использования в качестве альтернатив при производстве коммерческих «каучукоподобных» продуктов:

- синтетические эластомеры, такие как бутилкаучук, неопрен (полимеры 2-хлорбутадиена) и сополимеры бутадиена и акрилонитрила, обычно используют в качестве альтернативы NRL в медицинских перчатках. Эти материалы не содержат аллергенных белков и поэтому более безопасны для медицинских работников и пациентов с аллергией на латекс. Наиболее распространенные типы нелатексных смотровых перчаток изготавливают из нитрила, неопрена, винила или синтетического полиизопренового каучука [81];
- в прошлом натуральный каучук, полученный из растения гуаюла (*Parthenium argentatum*), использовали и в качестве альтернативы NRL [82, 83]. Это растение имеет чрезвычайно низкое содержание белков, и они, по-видимому, не вступают в перекрестную реакцию с аллергенами NRL ни *in vitro*, ни *in vivo*. Однако с 2021 г. компания, производящая продукцию Guayule, перешла с использования партениума на латекс с низким содержанием

белка гевеи, поставляемый из Центральной Америки, для производства потребительских товаров (гидрокостюмы, а впоследствии — и медицинские перчатки) [84].

Индивидуальный отказ от латекса

Общий подход

Латекс можно найти в более чем 40 000 потребительских товарах, как для домашних, так и для медицинских целей, поэтому люди с аллергией на латекс также должны избегать этих продуктов [84, 85]. В США медицинские устройства с NRL в составе должны иметь маркировку с предупреждением в рамке, указывающую, что они содержат NRL.

Продолжительность ограничения контакта и возможность повторной оценки у лиц с аллергией на латекс

Общеизвестно, что создание «среды с безопасным латексом» в учреждениях может способствовать уменьшению симптомов, вызванных воздействием латекса, а также чувствительности, о которой сообщают сотрудники и пациенты. Тем не менее латекс-специфичные IgE-антитела все еще могут быть обнаружены в коже и крови тех, кто избегает контакта с латексом в течение пяти лет [48, 49, 56, 70, 86–88]. Поэтому рекомендовано продолжать избегать контакта с аллергеном.

Повторную оценку, прежде всего с помощью серологических анализов IgE против NRL, проводят для определения продолжающейся сенсибилизации у лиц, поскольку они подвержены риску повторной сенсибилизации. Следовательно, даже если последующие серологические тесты отрицательны, следует соблюдать меры предосторожности по предотвращению влияния латексных аллергенов.

Повторные оценки обычно проводят перед необходимой медицинской или стоматологической процедурой или во время ежегодного осмотра для оценки риска. IgE-антилатексная серология — единственный оценочный тест, доступный в США благодаря его хорошо задокументированному латексному алергосорбенту, согласованности между анализами и способности давать полуколичественный результат (kUa/L). Методы кожных тестов *in vivo* недоступны в США из-за отсутствия одобренных NRL экстрактов кожных тестов. Тем не менее европейские медицинские учреждения могут проводить как серологическое, так и тестирование кожи при проколе, поскольку у них есть по крайней мере один одобренный и хорошо охарактеризованный экстракт NRL. В России, к сожалению, его пока нет.

Дополнительные вопросы управления

Рабочее место

Для наблюдения за работником, у которого подозревают аллергию на NRL, первый шаг — подтвердить диагноз с помощью надежных диагностических методов [46, 57, 64]. В США это делают с помощью анализа антител IgE с использованием одного из нескольких автоматических иммуноанализаторов, одобренных государством. В Европе также могут использовать прокол-тест на коже на основе экстракта NRL. После подтверждения

чувствительности к латексу необходимо предпринять усилия для предотвращения дальнейшего контакта с NRL на рабочем месте пациента.

Хотя 15 хорошо охарактеризованных аллергенных компонентов NRL были тщательно изучены на предмет диагностического потенциала, тестирование на специфичные антитела IgE против отдельных компонентов аллергена латекса не повышает диагностическую чувствительность для латекс-индуцированной профессиональной астмы по сравнению с обнаружением антител IgE к натуральному экстракту [89]. Однако тестирование на антитела IgE к компонентам латекса может помочь дифференцировать различные пути воздействия латексных аллергенов, такие как вдыхание (Неv b 5/6.02) и контакт со слизистой оболочкой (Неv b 1/3).

В России проводят два теста — кожный аллергический тест и анализ крови. При проведении кожного теста на кожу предплечья или спины наносят небольшое количество раствора аллергенов латекса. Затем кожу прокалывают иглой для проникновения под нее раствора. Если существует аллергия на латекс, на месте нанесения раствора разовьется волдырь. Поэтому тест проводит врач-аллерголог или специально обученный врач. Образец крови направляют в медицинскую лабораторию для оценки сенсибилизации к латексу. Это определение аллерген-специфичного IgE к латексу (натуральному каучуку) методом ИФА. Единицы измерения — МЕ (международные единицы)/мл.

Важно документально подтвердить, что ухудшение состояния здоровья и инвалидность пациента — результат воздействия латекса на рабочем месте.

Школы

Когда у учащегося диагностируют подтвержденную аллергию на NRL, систематический подход к лечению начинается с создания индивидуального плана медицинского обслуживания и общешкольного плана профилактики. Крайне важно обучить школьника навыкам самоконтроля, особенно при риске анафилаксии [90].

Для предотвращения обострения и лечения аллергических реакций у лиц с аллергией на латекс рекомендуют следующие меры [84, 91]:

- ношение медицинского браслета, указывающего на аллергию на латекс;
- назначение в анамнезе пациентам с системными реакциями на латекс адреналина для самостоятельного введения;
- использование нелатексных перчаток;
- сообщение о своей аллергии до начала любой медицинской, стоматологической, гинекологической или хирургической процедуры, а также запрос на создание безопасной среды для людей с аллергией к латексу [92].

Иммунотерапия

Использование ИТ для лечения IgE-опосредованной аллергии на латекс ограничено из-за отсутствия экстрактов, одобренных регулирующими органами, а также частоты и тяжести побочных реакций на ИТ.

Обычная подкожная иммунотерапия (ПКИТ) с использованием неочищенных экстрактов латекса была протестирована в нескольких небольших рандомизированных исследованиях с различной эффективностью [93–95]. В то время как одно исследование показало уменьшение симптомов крапивницы и риноконъюнктивита, другое —

снижение гиперреактивности дыхательных путей на латекс. Однако во всех исследованиях часто возникали нежелательные явления, включая системные реакции. Их высокую частоту наблюдали и на вводной, и на поддерживающей фазах режима в одном испытании [93].

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) может иметь более низкую частоту и тяжесть нежелательных явлений, чем подкожная иммунотерапия [96–100], однако результаты различаются, причем при проведении СЛИТ также сообщали и о случаях анафилаксии [101–104].

Изучают новые подходы к ИТ для снижения риска тяжелых побочных реакций при сохранении или повышении эффективности, включая рекомбинантные аллергены, пептиды на основе Т-клеточного эпитопа и адъюванты, которые конъюгированы с аллергеном или вводятся совместно с ним [84, 105]. Эти методы лечения все еще экспериментальные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аллергия на латекс — это совокупность патологических состояний, которые объединяет

непереносимость изделий из натурального или (реже) синтетического каучука с развитием местных либо системных реакций, способных значительно повлиять на качество жизни людей. Эта аллергия обусловлена чувствительностью к белкам, содержащимся в NRL, и может проявляться широким спектром симптомов, — от кожных раздражений до анафилаксии.

Важно помнить, что аллергия на латекс может быть предотвращена. Люди, подверженные риску, должны внимательно следить за выбором медицинских и бытовых изделий, избегая контакта с NRL. Многие альтернативы (изделия из синтетического латекса или полиуретана) могут служить безопасной заменой.

Более того, образование и информирование о данной проблеме представляют собой ключевые аспекты в управлении аллергией на латекс. Несмотря на вызовы, создаваемые ей, при соблюдении профилактических мер и правильном управлении ситуацией большинство лиц с этим диагнозом могут продолжать жить полноценной и здоровой жизнью. Дальнейшие исследования и разработки новых технологий также будут способствовать улучшению жизни таких людей.

Литература

- Jacob JL, d'Auzac J, Prevôt JC. The composition of natural latex from *Hevea brasiliensis*. *Clin Rev Allergy*. 1993; 11: 325.
- Alenius H, Kurup V, Kelly K, et al. Latex allergy: frequent occurrence of IgE antibodies to a cluster of 11 latex proteins in patients with spina bifida and histories of anaphylaxis. *J Lab Clin Med*. 1994; 123: 712.
- Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998; 116: 83.
- Smith AM, Amin HS, Biagini RE, et al. Percutaneous reactivity to natural rubber latex proteins persists in health-care workers following avoidance of natural rubber latex. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: 1349.
- Palosuo T, Alenius H, Turjanmaa K. Quantitation of latex allergens. *Methods* 2002; 27: 52.
- Nowakowska-Swirta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Allergen-specific IgE to recombinant latex allergens in occupational allergy diagnostics. *J Occup Health*. 2019; 61: 378.
- Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 881.
- Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 507.
- Wright HT, Brooks DM, Wright CS. Evolution of the multi-domain protein wheat germ agglutinin. *J Mol Evol*. 1985; 21: 28091.
- Chen Z, Posch A, Cremer R, et al. Identification of hevein (Hev b 6.02) in *Hevea latex* as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 476.
- Archer BL, Barnard D, Cockbain EG, et al. Structure, composition and biochemistry of *Hevea latex*. In: Bateman L, editor. *The chemistry and physics of rubber-like substances*. New York: John Wiley & Sons, 1963; p. 41.
- Vanderplas O, Larbanois A, Vanassche F, et al. Latex-induced occupational asthma: time trend in incidence and relationship with hospital glove policies. *Allergy*. 2009; 64: 415.
- Kelly KJ, Sussman G. Latex Allergy: Where Are We Now and How Did We Get There? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1212.
- Hamann CP, Kick SA. Allergies associated with medical gloves. *Manufacturing issues*. *Dermatol Clin*. 1994; 12: 547.
- Truscott W, Roley L. Glove-associated reactions: addressing an increasing concern. *Dermatol Nurs*. 1995; 7: 283.
- Mari A, Scala E, D'Ambrosio C, et al. Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143: 135.
- Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 270.
- Kostyal D, Horton K, Beezhold D, et al. Latex as a significant source of *Hevea brasiliensis* allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 354.
- Liu QL, He XZ, Liang K, et al. Prevalence and risk factors for latex glove allergy among female clinical nurses: a multicenter questionnaire study in China. *Int J Occup Environ Health*. 2013; 19: 29.
- Parisi CA, Petriz NA, Busaniche JN, et al. Prevalence of latex allergy in a population of patients diagnosed with myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114: 30.
- Brown RH, Hamilton RG, Mintz M, et al. Genetic predisposition to latex allergy: role of interleukin 13 and interleukin 18. *Anesthesiology*. 2005; 102: 496.
- Monitto CL, Hamilton RG, Levey E, et al. Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients. *Anesth Analg*. 2010; 110: 1310.
- Charous BL, Tarlo SM, Charous MA, Kelly K. Natural rubber latex allergy in the occupational setting. *Methods*. 2002; 27: 15.
- Heese A, van Hintzenstern J, Peters KP, et al. Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services. Spectrum, diagnostic approach, and therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25: 831.
- Sussman G, Gold M. Guidelines for the management of latex allergies and safe latex use in health care facilities. *Am College of Allergy Asthma and Immunology*, 1996; p. 56.
- Williams JD, Lee AY, Matheson MC, et al. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 125.
- Kimata H. Latex allergy in infants younger than 1 year. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1910.
- Cogen FC, Beezhold DH. Hair glue anaphylaxis: a hidden latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88: 61.
- Hamilton RG. Diagnosis of natural rubber latex allergy. *Methods*. 2002; 27: 22.
- Hamilton RG, Scheer DI, Gruchalla R, et al. Casein-related anaphylaxis after use of an Everlast kickboxing glove. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 269.

31. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Natural rubber latex skin testing reagents: safety and diagnostic accuracy of nonammoniated latex, ammoniated latex, and latex rubber glove extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 872.
32. Hamilton RG, Biagini RE, Krieg EF. Diagnostic performance of Food and Drug Administration-cleared serologic assays for natural rubber latex-specific IgE antibody. The Multi-Center Latex Skin Testing Study Task Force. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 925.
33. Bernardini R, Pucci N, Azzari C, et al. Sensitivity and specificity of different skin prick tests with latex extracts in pediatric patients with suspected natural rubber latex allergy — a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 315.
34. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Validation of the latex glove provocation procedure in latex-allergic subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 266.
35. Kelly KJ, Kurup V, Zacharisen M, et al. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91: 1140.
36. Biagini RE, Krieg EF, Pinkerton LE, Hamilton RG. Receiver operating characteristics analyses of Food and Drug Administration-cleared serological assays for natural rubber latex-specific immunoglobulin E antibody. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8: 1145.
37. Hamilton RG, Biagini R, Mackenzie B, et al. FDA cleared immunoassays for latex-specific IGE are missing allergenic epitopes from multiple Hev b allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: S259.
38. Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, et al. Diagnostic value of the ISAC (®) allergy chip in detecting latex sensitizations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014; 87: 775.
39. Ott H, Schröder C, Raulf-Heimsoth M, et al. Microarrays of recombinant Hevea brasiliensis proteins: a novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20: 129.
40. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy.* 2013; 3: 11.
41. Kurtz KM, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Role and application of provocation in the diagnosis of occupational latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 634.
42. Laoprasert N, Swanson MC, Jones RT, et al. Inhalation challenge testing of latex-sensitive health care workers and the effectiveness of laminar flow HEPA-filtered helmets in reducing rhinoconjunctival and asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 998.
43. Kurtz KM, Hamilton RG, Schaefer JA, et al. Repeated latex aeroallergen challenges employing a hooded exposure chamber: safety and reproducibility. *Allergy.* 2001; 56: 857.
44. Bernardini R, Pucci N, Rossi ME, et al. Allergen specific nasal challenge to latex in children with latex allergy: clinical and immunological evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008; 21: 333.
45. Unsel M, Mete N, Ardeniz O, et al. The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy.* 2009; 64: 862.
46. Bernstein DI. Management of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: S111.
47. Sutherland MF, Suphioglu C, Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: towards immunotherapy for health care workers. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 667.
48. Kelly KJ, Wang ML, Klancnik M, Petsonk EL. Prevention of IgE Sensitization to Latex in Health Care Workers After Reduction of Antigen Exposures. *J Occup Environ Med.* 2011; 53: 934.
49. Blumchen K, Bayer P, Buck D, et al. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy.* 2010; 65: 1585.
50. Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 898.
51. Nucera E, Schiavino D, Sabato V, et al. Sublingual immunotherapy for latex allergy: tolerability and safety profile of rush build-up phase. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 1147.
52. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, Hung AF. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol.* 2007; 93: 63.
53. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 360.
54. Cusick C. A latex-safe environment is in everyone's best interest. *Mater Manag Health Care.* 2007; 16: 24.
55. SGNA Practice Committee. Guideline for preventing sensitivity and allergic reactions to natural rubber latex in the workplace. *Gastroenterol Nurs.* 2008; 31: 239.
56. Kelly KJ, Sussman G. Latex Allergy: Where Are We Now and How Did We Get There? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1212.
57. Bernstein DI, Karnani R, Biagini RE, et al. Clinical and occupational outcomes in health care workers with natural rubber latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 209.
58. Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hering F, Holschneider AM. Reduction of latex sensitisation in spina bifida patients by a primary prophylaxis programme (five years experience). *Eur J Pediatr Surg.* 2002; 12 (1): S19.
59. Yunginger JW, Jones RT, Fransway AF, et al. Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93: 836.
60. Kujala V, Alenius H, Palosuo T, et al. Extractable latex allergens in airborne glove powder and in cut glove pieces. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 1077.
61. Truscott W. Glove powder reduction and alternative approaches. *Methods.* 2002; 27: 69.
62. Koh D, Ng V, Leow YH, Goh CL. A study of natural rubber latex allergens in gloves used by healthcare workers in Singapore. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 954.
63. Palosuo T, Antoniadou I, Gottrup F, Phillips P. Latex medical gloves: time for a reappraisal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156: 234.
64. Brown RH, Hamilton RG, McAllister MA, Johns Hopkins. Latex Task Force. How health care organizations can establish and conduct a program for a latex-safe environment. *Jt Comm J Qual Saf.* 2003; 29: 113.
65. Stinkens R, Verbeke N, Van de Velde M, et al. Safety of a powder-free latex allergy protocol in the operating theatre: A prospective, observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019; 36: 312.
66. Palosuo T, Reinikka-Railo H, Kautiainen H, et al. Latex allergy: the sum quantity of four major allergens shows the allergenic potential of medical gloves. *Allergy.* 2007; 62: 781.
67. Primeau MN, Adkinson NF Jr, Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 958.
68. Hamilton RG, Brown RH, Veltri MA, et al. Administering pharmaceuticals to latex-allergic patients from vials containing natural rubber latex closures. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62: 1822.
69. Nienhaus A, Kromark K, Raulf-Heimsoth M, et al. Outcome of occupational latex allergy — work ability and quality of life. *PLoS One.* 2008; 3: e3459.
70. Smith AM, Amin HS, Biagini RE, et al. Percutaneous reactivity to natural rubber latex proteins persists in health-care workers following avoidance of natural rubber latex. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1349.
71. Palosuo T, Alenius H, Turjanmaa K. Quantitation of latex allergens. *Methods.* 2002; 27: 52.
72. Vandenplas O, Raulf M. Occupational Latex Allergy: the Current State of Affairs. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17: 14.
73. Yeang HY, Arif SA, Yusof F, Sunderasan E. Allergenic proteins of natural rubber latex. *Methods.* 2002; 27: 32.
74. Sussman GL, Beezhold DH, Kurup VP. Allergens and natural rubber proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: S33.
75. ASTM D7427-08. Standard test method for immunological measurement of four principal allergenic proteins (Hev b 1, 3, 5, 6.02) in natural rubber and its products derived from latex. American Society for Testing Materials, International, West Conshohocken, P A, 19428.
76. Lee MF, Wang NM, Han JL, et al. Estimating allergenicity of latex gloves using Hev b 1 and heveamine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20: 499.

77. Baur X. I are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 11.
78. Beezhold DH, Kostyal DA, Tomazic-Jezic VJ. Measurement of latex proteins and assessment of latex protein exposure. *Methods.* 2002; 27: 46.
79. ASTM D6499. Standard test method for the immunological measurement of antigenic protein in natural rubber and its products. American Society for Testing Materials, International, West Conshohocken, PA, 19428.
80. ASTM D5712-05E1. Standard test method for analysis of aqueous extractable protein in natural rubber and its products using the modified Lowry method. American Society for Testing Materials, International, West Conshohocken, PA, 19428.
81. Renaud MY. Composition of synthetic latexes used for manufacturing gloves by dipping processes. *Clin Rev Allergy.* 1993; 11: 363.
82. Siler DJ, Cornish K, Hamilton RG. Absence of cross-reactivity of IgE antibodies from subjects allergic to *Hevea brasiliensis* latex with a new source of natural rubber latex from guayule (*Parthenium argentatum*). *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 895.
83. Carey AB, Cornish K, Schrank P, et al. Cross-reactivity of alternate plant sources of latex in subjects with systemic IgE-mediated sensitivity to *Hevea brasiliensis* latex. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 74: 317.
84. Sussman G, Gold M. Guidelines for the management of latex allergies and safe latex use in health care facilities. *Am College of Allergy Asthma and Immunology.* Available from: www.acaai.org/public/physicians/latex.htm.
85. Kostyal D, Horton K, Beezhold D, et al. Latex as a significant source of *Hevea brasiliensis* allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 354.
86. Hamilton RG, Brown RH. Impact of personal avoidance practices on health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 839.
87. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, et al. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 610.
88. Madan I, Cullinan P, Ahmed SM. Occupational management of type I latex allergy. *Occup Med (Lond).* 2013; 63: 395.
89. Raulf M, Quirce S, Vandenplas O. Addressing Molecular Diagnosis of Occupational Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18: 6.
90. Beierwaltes P, Schoessler S. Latex Safe at School: A Student-Centered Approach. *NASN Sch Nurse.* 2017; 32: 343.
91. Gentili A, Lima M, Ricci G, et al. Secondary prevention of latex allergy in children: analysis of results. *Pediatr Med Chir.* 2006; 28: 83.
92. American Latex Allergy Association. Available from: www.latexallergyresources.org.
93. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 585.
94. Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H, et al. Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract. *Allergy.* 1997; 52: 41.
95. Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 985.
96. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg.* 2002; 95: 956.
97. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 674.
98. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1515.
99. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 606.
100. Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa BE, et al. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 367.
101. Cisteró BA, Sastre J, Enrique E, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004; 14: 17.
102. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006; 61: 1236.
103. Buyukozturk S, Gelincik A, Ozgeker F, et al. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 339.
104. Nettis E, Delle DP, Di LE, et al. Latex immunotherapy: state of the art. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109: 160.
105. Rolland JM, Drew AC, O'Hehir RE. Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 544.

References

1. Jacob JL, d'Auzac J, Prevôt JC. The composition of natural latex from *Hevea brasiliensis*. *Clin Rev Allergy.* 1993; 11: 325.
2. Alenius H, Kurup V, Kelly K, et al. Latex allergy: frequent occurrence of IgE antibodies to a cluster of 11 latex proteins in patients with spina bifida and histories of anaphylaxis. *J Lab Clin Med.* 1994; 123: 712.
3. Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998; 116: 83.
4. Smith AM, Amin HS, Biagini RE, et al. Percutaneous reactivity to natural rubber latex proteins persists in health-care workers following avoidance of natural rubber latex. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1349.
5. Palosuo T, Alenius H, Turjanmaa K. Quantitation of latex allergens. *Methods* 2002; 27: 52.
6. Nowakowska-Swirta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Allergen-specific IgE to recombinant latex allergens in occupational allergy diagnostics. *J Occup Health.* 2019; 61: 378.
7. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 881.
8. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 507.
9. Wright HT, Brooks DM, Wright CS. Evolution of the multi-domain protein wheat germ agglutinin. *J Mol Evol.* 1985; 21: 28091.
10. Chen Z, Posch A, Cremer R, et al. Identification of hevein (Hev b 6.02) in *Hevea* latex as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 476.
11. Archer BL, Barnard D, Cockbain EG, et al. Structure, composition and biochemistry of *Hevea* latex. In: Bateman L, editor. *The chemistry and physics of rubber-like substances.* New York: John Wiley & Sons, 1963; p. 41.
12. Vandenplas O, Larbanois A, Vanassche F, et al. Latex-induced occupational asthma: time trend in incidence and relationship with hospital glove policies. *Allergy.* 2009; 64: 415.
13. Kelly KJ, Sussman G. Latex Allergy: Where Are We Now and How Did We Get There? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1212.
14. Hamann CP, Kick SA. Allergies associated with medical gloves. *Manufacturing issues.* *Dermatol Clin.* 1994; 12: 547.
15. Truscott W, Roley L. Glove-associated reactions: addressing an increasing concern. *Dermatol Nurs.* 1995; 7: 283.
16. Mari A, Scala E, D'Ambrosio C, et al. Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 143: 135.

17. Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 270.
18. Kostyal D, Horton K, Beezhold D, et al. Latex as a significant source of *Hevea brasiliensis* allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 354.
19. Liu QL, He XZ, Liang K, et al. Prevalence and risk factors for latex glove allergy among female clinical nurses: a multicenter questionnaire study in China. *Int J Occup Environ Health*. 2013; 19: 29.
20. Parisi CA, Petriz NA, Busaniche JN, et al. Prevalence of latex allergy in a population of patients diagnosed with myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114: 30.
21. Brown RH, Hamilton RG, Mintz M, et al. Genetic predisposition to latex allergy: role of interleukin 13 and interleukin 18. *Anesthesiology*. 2005; 102: 496.
22. Monitto CL, Hamilton RG, Levey E, et al. Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients. *Anesth Analg*. 2010; 110: 1310.
23. Charous BL, Tarlo SM, Charous MA, Kelly K. Natural rubber latex allergy in the occupational setting. *Methods*. 2002; 27: 15.
24. Heese A, van Hintzenstern J, Peters KP, et al. Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services. Spectrum, diagnostic approach, and therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25: 831.
25. Sussman G, Gold M. Guidelines for the management of latex allergies and safe latex use in health care facilities. *Am College of Allergy Asthma and Immunology*, 1996; p. 56.
26. Williams JD, Lee AY, Matheson MC, et al. Occupational contact urticaria: Australian data. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 125.
27. Kimata H. Latex allergy in infants younger than 1 year. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1910.
28. Cogen FC, Beezhold DH. Hair glue anaphylaxis: a hidden latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88: 61.
29. Hamilton RG. Diagnosis of natural rubber latex allergy. *Methods*. 2002; 27: 22.
30. Hamilton RG, Scheer DI, Gruchalla R, et al. Casein-related anaphylaxis after use of an Everlast kickboxing glove. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 269.
31. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Natural rubber latex skin testing reagents: safety and diagnostic accuracy of nonammoniated latex, ammoniated latex, and latex rubber glove extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 872.
32. Hamilton RG, Biagini RE, Krieg EF. Diagnostic performance of Food and Drug Administration-cleared serologic assays for natural rubber latex-specific IgE antibody. The Multi-Center Latex Skin Testing Study Task Force. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 925.
33. Bernardini R, Pucci N, Azzari C, et al. Sensitivity and specificity of different skin prick tests with latex extracts in pediatric patients with suspected natural rubber latex allergy — a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 315.
34. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Validation of the latex glove provocation procedure in latex-allergic subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 79: 266.
35. Kelly KJ, Kurup V, Zacharisen M, et al. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 91: 1140.
36. Biagini RE, Krieg EF, Pinkerton LE, Hamilton RG. Receiver operating characteristics analyses of Food and Drug Administration-cleared serological assays for natural rubber latex-specific immunoglobulin E antibody. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8: 1145.
37. Hamilton RG, Biagini R, Mackenzie B, et al. FDA cleared immunoassays for latex-specific IGE are missing allergenic epitopes from multiple *Hev b* allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: S259.
38. Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, et al. Diagnostic value of the ISAC (®) allergy chip in detecting latex sensitizations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014; 87: 775.
39. Ott H, Schröder C, Rauf-Heimsoth M, et al. Microarrays of recombinant *Hevea brasiliensis* proteins: a novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20: 129.
40. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin *Hev b8* may act as confounder. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 11.
41. Kurtz KM, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Role and application of provocation in the diagnosis of occupational latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83: 634.
42. Laoprasert N, Swanson MC, Jones RT, et al. Inhalation challenge testing of latex-sensitive health care workers and the effectiveness of laminar flow HEPA-filtered helmets in reducing rhinoconjunctival and asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 998.
43. Kurtz KM, Hamilton RG, Schaefer JA, et al. Repeated latex aeroallergen challenges employing a hooded exposure chamber: safety and reproducibility. *Allergy*. 2001; 56: 857.
44. Bernardini R, Pucci N, Rossi ME, et al. Allergen specific nasal challenge to latex in children with latex allergy: clinical and immunological evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008; 21: 333.
45. Unsel M, Mete N, Ardeniz O, et al. The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy*. 2009; 64: 862.
46. Bernstein DI. Management of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: S111.
47. Sutherland MF, Suphioglu C, Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: towards immunotherapy for health care workers. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 667.
48. Kelly KJ, Wang ML, Klancnik M, Petsonk EL. Prevention of IgE Sensitization to Latex in Health Care Workers After Reduction of Antigen Exposures. *J Occup Environ Med*. 2011; 53: 934.
49. Blumchen K, Bayer P, Buck D, et al. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy*. 2010; 65: 1585.
50. Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 898.
51. Nucera E, Schiavino D, Sabato V, et al. Sublingual immunotherapy for latex allergy: tolerability and safety profile of rush build-up phase. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 1147.
52. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, Hung AF. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol*. 2007; 93: 63.
53. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 360.
54. Cusick C. A latex-safe environment is in everyone's best interest. *Mater Manag Health Care*. 2007; 16: 24.
55. SGNA Practice Committee. Guideline for preventing sensitivity and allergic reactions to natural rubber latex in the workplace. *Gastroenterol Nurs*. 2008; 31: 239.
56. Kelly KJ, Sussman G. Latex Allergy: Where Are We Now and How Did We Get There? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1212.
57. Bernstein DI, Karnani R, Biagini RE, et al. Clinical and occupational outcomes in health care workers with natural rubber latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90: 209.
58. Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hering F, Holschneider AM. Reduction of latex sensitisation in spina bifida patients by a primary prophylaxis programme (five years experience). *Eur J Pediatr Surg*. 2002; 12 (1): S19.
59. Yunginger JW, Jones RT, Fransway AF, et al. Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 836.
60. Kujala V, Alenius H, Palosuo T, et al. Extractable latex allergens in airborne glove powder and in cut glove pieces. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 1077.
61. Truscott W. Glove powder reduction and alternative approaches. *Methods*. 2002; 27: 69.
62. Koh D, Ng V, Leow YH, Goh CL. A study of natural rubber latex allergens in gloves used by healthcare workers in Singapore. *Br J Dermatol*. 2005; 153: 954.
63. Palosuo T, Antoniadou I, Gottrup F, Phillips P. Latex medical gloves: time for a reappraisal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 156: 234.
64. Brown RH, Hamilton RG, McAllister MA, Johns Hopkins. Latex Task Force. How health care organizations can establish and

- conduct a program for a latex-safe environment. *Jt Comm J Qual Saf.* 2003; 29: 113.
65. Stinkens R, Verbeke N, Van de Velde M, et al. Safety of a powder-free latex allergy protocol in the operating theatre: A prospective, observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019; 36: 312.
 66. Palosuo T, Reinikka-Railo H, Kautiainen H, et al. Latex allergy: the sum quantity of four major allergens shows the allergenic potential of medical gloves. *Allergy.* 2007; 62: 781.
 67. Primeau MN, Adkinson NF Jr, Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 958.
 68. Hamilton RG, Brown RH, Veltri MA, et al. Administering pharmaceuticals to latex-allergic patients from vials containing natural rubber latex closures. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62: 1822.
 69. Nienhaus A, Kromark K, Raulf-Heimsoth M, et al. Outcome of occupational latex allergy — work ability and quality of life. *PLoS One.* 2008; 3: e3459.
 70. Smith AM, Amin HS, Biagini RE, et al. Percutaneous reactivity to natural rubber latex proteins persists in health-care workers following avoidance of natural rubber latex. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1349.
 71. Palosuo T, Alenius H, Turjanmaa K. Quantitation of latex allergens. *Methods.* 2002; 27: 52.
 72. Vandenplas O, Raulf M. Occupational Latex Allergy: the Current State of Affairs. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17: 14.
 73. Yeang HY, Arif SA, Yusof F, Sunderasan E. Allergenic proteins of natural rubber latex. *Methods.* 2002; 27: 32.
 74. Sussman GL, Beezhold DH, Kurup VP. Allergens and natural rubber proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: S33.
 75. ASTM D7427-08. Standard test method for immunological measurement of four principal allergenic proteins (Hev b 1, 3, 5, 6.02) in natural rubber and its products derived from latex. American Society for Testing Materials, International, West Conshohocken, PA, 19428.
 76. Lee MF, Wang NM, Han JL, et al. Estimating allergenicity of latex gloves using Hev b 1 and heveamine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20: 499.
 77. Baur X. I are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 11.
 78. Beezhold DH, Kostyal DA, Tomazic-Jezic VJ. Measurement of latex proteins and assessment of latex protein exposure. *Methods.* 2002; 27: 46.
 79. ASTM D6499. Standard test method for the immunological measurement of antigenic protein in natural rubber and its products. American Society for Testing Materials, International, West Conshohocken, PA, 19428.
 80. ASTM D5712-05E1. Standard test method for analysis of aqueous extractable protein in natural rubber and its products using the modified Lowry method. American Society for Testing Materials, International, West Conshohocken, PA, 19428.
 81. Renaud MY. Composition of synthetic latexes used for manufacturing gloves by dipping processes. *Clin Rev Allergy.* 1993; 11: 363.
 82. Siler DJ, Cornish K, Hamilton RG. Absence of cross-reactivity of IgE antibodies from subjects allergic to *Hevea brasiliensis* latex with a new source of natural rubber latex from guayule (*Parthenium argentatum*). *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 895.
 83. Carey AB, Cornish K, Schrank P, et al. Cross-reactivity of alternate plant sources of latex in subjects with systemic IgE-mediated sensitivity to *Hevea brasiliensis* latex. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 74: 317.
 84. Sussman G, Gold M. Guidelines for the management of latex allergies and safe latex use in health care facilities. Am College of Allergy Asthma and Immunology. Available from: www.acaai.org/public/physicians/latex.htm.
 85. Kostyal D, Horton K, Beezhold D, et al. Latex as a significant source of *Hevea brasiliensis* allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 354.
 86. Hamilton RG, Brown RH. Impact of personal avoidance practices on health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 839.
 87. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, et al. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 610.
 88. Madan I, Cullinan P, Ahmed SM. Occupational management of type I latex allergy. *Occup Med (Lond).* 2013; 63: 395.
 89. Raulf M, Quirce S, Vandenplas O. Addressing Molecular Diagnosis of Occupational Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18: 6.
 90. Beierwaltes P, Schoessler S. Latex Safe at School: A Student-Centered Approach. *NASN Sch Nurse.* 2017; 32: 343.
 91. Gentili A, Lima M, Ricci G, et al. Secondary prevention of latex allergy in children: analysis of results. *Pediatr Med Chir.* 2006; 28: 83.
 92. American Latex Allergy Association. Available from: www.latexallergyresources.org.
 93. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 585.
 94. Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H, et al. Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract. *Allergy.* 1997; 52: 41.
 95. Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 985.
 96. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg.* 2002; 95: 956.
 97. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 674.
 98. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1515.
 99. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 606.
 100. Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa BE, et al. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 367.
 101. Cisteró BA, Sastre J, Enrique E, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004; 14: 17.
 102. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006; 61: 1236.
 103. Buyukozturk S, Geliincik A, Ozşeker F, et al. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 339.
 104. Nettis E, Delle DP, Di LE, et al. Latex immunotherapy: state of the art. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109: 160.
 105. Rolland JM, Drew AC, O'Hehir RE. Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 544.